

Thesis GIESSEN 1965

Aus der Medizinischen Klinik
der Justus Liebig-Universität Gießen

Kom. Direktor: Professor Dr. H. Voegt

Der intravenöse Rastinontest bei Gesunden und Leberkranken nach Verabreichung von Prednisolon und anabolen Steroiden

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von

Ulrich Cornelius

aus Gießen

Gießen 1965

LANE MEDICAL LIBRARY
600 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

Aus der Medizinischen Klinik
der Justus Liebig-Universität Gießen

Kom. Direktor: Professor Dr. H. Voegt

Der intravenöse Rastinontest bei Gesunden und Leberkranken nach Verabreichung von Prednisolon und anabolen Steroiden

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von

Ulrich Cornelius

aus Gießen

Gießen 1965

Dekan: Prof. Dr. H. Dost

Referent: Priv.-Doz. Dr. O. Weller

Korreferent: Prof. Dr. von Uexküll

Tag der mündlichen Prüfung: 25.10.1965

Inhaltsübersicht

	Seite
Einleitung	3
Methodik	12
Ergebnisse	16
Spontane Blutzuckerschwankungen	
Bei Gesunden	16
Bei Leberkranken	17
Rastinontest	
Bei Gesunden	19
Bei Leberkranken	21
Spontane Blutzuckerschwankungen bei Leber-	
kranken nach Prednisolontherapie	23
Rastinontest	
Bei Gesunden nach Prednisolontherapie	25
Bei Leberkranken nach Prednisolonthe-	
rapie	27
Spontane Blutzuckerschwankungen	
Bei Leberkranken nach Methenolon	33
Rastinontest	
Bei Gesunden nach Methenolon	30
Bei Leberkranken nach Methenolon	34
Vergleich der Blutzuckerwerte nach dem Hagedorn-	
Jensen-Verfahren mit denjenigen nach der enzyma-	
tischen Methode	38
Zusammenfassung der Ergebnisse	
Bei Gesunden	42
Bei Leberkranken	43
Diskussion	45
Zusammenfassung	58
Literaturverzeichnis	61

Einleitung

Schon 1930 konnten R u i z u. Mitarb. bei Untersuchungen mit Thioharnstoffderivaten an Kaninchen Blutzuckersenkungen nachweisen. 1942 verabreichte J a n b o n Typhuskranken und anderen Patienten in reduziertem Allgemeinzustand Thiodiazolderivate und sah schwere Hypoglykämien. L o u b a t i è r e griff diese früheren Ergebnisse auf und erkannte bei seinen Versuchen (1942 - 1946), die er an Hunden und Kaninchen vornahm, daß nach Verabreichung von Sulfadiazolen nur dann hypoglykämische Erscheinungen auftraten, wenn ein funktionstüchtiges Pankreas vorhanden war.

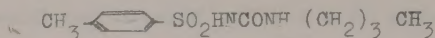
Bei häufiger therapeutischer Anwendung der Sulfonamide in den folgenden Jahren fand man ebenfalls blutzuckersenkende Effekte. Erst 1955 verwandten F r a n k e und F u c h s ein Sulfonamid (BZ 55) zur Behandlung des Diabetes mellitus.

Inzwischen sind weit mehr als 100 blutzuckersenkende Verbindungen in Form der Sulfonylharnstoffe synthetisiert worden. Einer dieser als orales Antidiabetikum verwendeten Sulfonamidabkömmlinge ist das Tolbutamid Rastinon®.

Rastinon® unterscheidet sich chemisch von anderen Sulfonylharnstoffen durch verschiedene Substituenten an dem Grundgerüst,



und besitzt folgende chemische Formel



Die glykopenische Komponente ist nicht unbedingt an das Vorhandensein der CH_3 -Gruppe gebunden, denn auch Sulfonylharnstoffe mit Substitution von Chlor und Fluor am Benzolkern in R_1 oder mit paraständiger Aminogruppe (Madisan) entfalten ebenso Blutzuckersenkungen.

Rastinon wird im menschlichen Organismus nicht azetyliert. Das Abbauprodukt von Rastinon ist die entsprechende Karbonsäure, die sich pharmakologisch völlig indifferent verhält (Germer, G.; Sachsse, R.). Während der blutzuckersenkende Effekt der Sulfonylharnstoffe seit langem bekannt ist, waren die Anschauungen über den Wirkungsmechanismus bzw. den Angriffspunkt nicht einheitlich. Zunächst wurde vermutet, die Sulfonylharnstoffe hätten eine insulinähnliche Wirkung auf die Glukoseutilisation der sogenannten insulinabhängigen Gewebe wie Muskulatur und Fettgewebe. Durch Versuche über Glukoseaufnahme durch das epididymale Fettgewebe der Ratte und des Rattenzwerchfelles (Pfeiffer u. Mitarb.) konnte diese Auffassung widerlegt werden. Später nahm man an, daß die Blutzuckersenkung Ausdruck einer Blockierung der sogenannten Insulinantagonisten durch Sulfonylharnstoffe ist. Dies gilt vor

allem für die von M i r s k y u. Mitarb. erwähnte Insulinase der Leber. Auch diese Anschauung konnte aufgrund experimenteller Untersuchungen nicht bestätigt werden. Weitere Untersuchungen gaben dann Aufschluß über den wirklichen Angriffspunkt der Sulfonylharnstoffe. Die Sulfonylharnstoffe bewirken durch Stimulierung der funktionstüchtigen B-Zellen des Langerhans'schen Inselapparates eine vermehrte endogene Insulinproduktion. Aufgrund eingehender elektronenoptischer Untersuchungen an Ratten, deren Inselsystem durch Rastinongabe über Wochen stimuliert worden war, konnten G u s e c k und K r a c h t folgendes zeigen: Als morphologisches Substrat einer erhöhten Zellaktivität in den B-Zellen waren vergrößerte Nucleolen, vermehrtes Vorkommen von Golgi-Apparaten und Mitochondrienvergrößerungen nachweisbar. Die aktivierten B-Zellen erschienen arm an Granula und wiesen eine erhebliche Anreicherung von Ribonucleinsäuren auf. Weiterhin fanden sich elektronenmikroskopisch im Bereich des Überganges vom inkretorischen zum exkretorischen Gewebe dunkle Zellen mit intrazellulären Granula, zahlreichen Golgi-Apparaten und Mitochondrien. Dem histologischen Aufbau nach handelt es sich hierbei um Zwischenformen, die kontinuierliche Übergangsstufen von neugebildeten Azinuszellen zu Inselzellen darstellen.

Somit läßt sich die postulierte Einwirkung von Sulfonyl-

harnstoffe auf die B-Zellen histologisch belegen, denn die Befunde zeigen eindeutig eine Inselzellenvergrößerung, woraus auf eine vermehrte Insulinproduktion geschlossen werden kann. Diese histologischen Befunde werden noch dadurch erhärtet, daß es auch durch histochemische Untersuchungen der B-Zellen des Kälberpankreas gelang, nach Sulfonylharnstoff-Stimulierung (S a n d r i t t e r u. Mitarb.) Kernschwellungen und Proteinvermehrungen im Zellkern und damit eine Volumenzunahme des Inselgewebes nachzuweisen. Die histometrisch gefundene Kernvergrößerung ergab, daß der Zellkern der B-Zellen maßgeblich an der Insulinproduktion beteiligt ist, denn nach Sulfonylharnstoff-Stimulierung war der Tyrosingehalt dieser Kerne erhöht. Auch die histochemischen Versuche deuten darauf hin, daß der blutzuckersenkende Effekt der Sulfonylharnstoffe auf einer Stimulierung der B-Zellen und damit auf vermehrter Insulinproduktion beruht. Dies umsomehr, als parallel mit dem Blutzuckerabfall auch die B-Zellengranulierung sank, während die Insulinkonzentration entsprechend anstieg. Welchen Einfluß Rastinon im Tierexperiment auf die B-Zellen ausübt, wurde von P f e i f f e r u. Mitarb. an den Langerhans'schen Inseln von Ratten nach Gabe von 100 mg Rastinon pro Kilogramm Körpergewicht untersucht. Hierbei stellte die jeweilige Insulinkonzentration ein Maß für die Stimulierung durch Sulfonylharnstoffe dar. Es konnte ge-

zeigt werden, daß durch Rastinon die schon unter Ruhebedingungen bestehende deutliche Differenz zwischen der Insulinkonzentration im Portalvenenblut und der Peripherie noch um mehrere 100 % zu Gunsten des Pfortaderblutes gesteigert wurde. Damit war gezeigt, daß bei Ratten nach einmaliger Zufuhr von Rastinon eine sofortige Aktivierung der B-Zellen eintritt.

Ein weiterer Beweis, daß Rastinon an den B-Zellen seinen Angriffspunkt hat, wurde durch den Anstieg des Plasmainsulingehaltes bei Hunden (P f e i f f e r u. Mitarb.) und durch die Abnahme des Pankreasinsulingehaltes des Hundes (R o o t) und Kalbes (P f e i f f e r) erbracht. Nach Pankreasexstirpation ist, wie schon erwähnt, durch Sulfonylharnstoffe kein Blutzuckerabfall zu erreichen (L o u b a t i è r e). S t u h l f a u t h u. Mitarb. bewiesen, daß auf Sulfonylharnstoff-Zusatz sowohl das isolierte und perfundierte Pankreas des Hundes, als auch in vitro inkubierte Bauchspeicheldrüsen der Ratte unmittelbar Insulin in die Durchströmungsflüssigkeit bzw. in das Inkubationsmedium abgaben. Durch diese tierexperimentellen Untersuchungen war eindrucksvoll festgestellt, daß der Wirkungsort der Sulfonylharnstoffe die B-Zellen des Inselapparates ist.

Daß die Blutzuckersenkung nach Sulfonylharnstoff-Gaben tatsächlich Ausdruck vermehrt gebildeten Insulins ist,

zeigten D i t s c h u n e i t u. Mitarb. durch Serum-Insulinbestimmungen. Die Messungen erfolgten mit der Methode der Oxydation radioaktiv markierter 1-C^{14} -Glukose zu C^{14}O_2 auf dem Weg über den Pentose-Phosphatzyklus durch das epididymale Rattenfettgewebe (D i t s c h u n e i t u. Mitarb.). Bei diesen Untersuchungen ergab sich, daß der Blutzucker Stoffwechselgesunder nach einer i.V. Rastinonbelastung von 25 mg/kg Körpergewicht nach 30 Minuten erheblich abfiel, während sich die Seruminsulinwirkung in diesem Zeitraum entsprechend erhöhte.

Damit war gezeigt, daß allein Insulin einen starken Anstieg der Oxydation von 1-C^{14} -Glukose zu C^{14}O_2 verursacht. Die Sulfonylharnstoffe besitzen dagegen keinen Einfluß auf den Pentose-Phosphatzyklus. Die Steigerung der Insulinwirkung nach i.V. Injektion von Rastinon beruht demnach nur auf einem erhöhten Gehalt des Blutes an endogenem Insulin. Da die Leber im Rahmen des Kohlenhydratstoffwechsels eine zentrale Stellung einnimmt, war es interessant zu wissen, wie sich ihr Glykogenbestand nach Sulfonylharnstoff-Gaben verhält. Untersuchungen von B e r i n g e r ließen erkennen, daß nach Zufuhr von Sulfonylharnstoffen durch vermehrte Insulinproduktion ein Anstieg des Leberglykogengehaltes über einen erhöhten Einbau von radioaktiv markierter Glukose zustandekommt. Im Experiment hat sich weiter folgendes zeigen lassen: Nach Gefäßunterbindung und Anastomose mit

der Vena jugularis wurde bei Hunden das gesamte venöse Pankreasblut unter Umgehung der Leber direkt in den grossen Kreislauf geleitet. Die Insulinaktivität betrug nun das 2 - 3-fache der nicht operierten Hunde (D i t - s c h u n e i t u. Mitarb.). Daraus ergibt sich, daß zunächst ein besonders hoher Insulingehalt über die Pfortader auf die Leberzellen trifft. Durch die hohe Bindungsfähigkeit des Leberparenchyms für Insulin (im Vergleich zur Muskulatur) wird ein erheblicher Anteil des Insulins in der Leberzelle gebunden und gelangt nicht in die Peripherie. Bei Versuchen mit $l\text{-C}^{14}$ -Glukose hat man weiterhin beobachtet, daß durch Insulin ein gesteigerter Glukoseumsatz in der Peripherie erfolgt, bei gleichzeitig einsetzen-der reduzierter Glukoseabgabe durch die Leber (M a s - k e) .

C r e u t z f e l d t und S u t t e r l e , R e - n o l d u. Mitarb. zeigten, daß eine Erhöhung der Zuckerutilisation vorwiegend in der Leber (mit vermehrtem Aufbau von Glykogen) und in der Peripherie unter dem Einfluß der Sulfonylharnstoffe zustandekommt.

Rastinon wird zur Behandlung des Diabetes mellitus angewandt. Aufgrund seines spezifischen Angriffspunktes an den B-Zellen des Langerhans'schen Inselapparates läßt sich ableiten, daß eine Wirkung nur dann eintreten kann, wenn noch funktionstüchtiges Inselgewebe vorhanden ist. Daraus

ergibt sich, daß bei jugendlichen Diabetikern mit insuffizienten B-Zellen mit Sulfonylharnstoffen kein Effekt zu erzielen ist. Lediglich beim Altersdiabetes, bei dem die B-Zellen noch eine mobilisierbare Funktionsreserve aufweisen, ist eine Wirkung zu erreichen.

Die Bedeutung der Leber im Kohlenhydratstoffwechsel ergibt sich daraus, daß bei der Mehrzahl der Patienten mit Leberparenchymerkrankungen und gleichzeitigem Diabetes mellitus eine Einschränkung der Glukosetoleranz auftritt.

L e e v y u. Mitarb. konnten feststellen, daß der Diabetes mellitus bei Patienten mit bestehender Lebercirrhose nach erfolgreicher Lebertherapie verschwand und mit einer Verschlechterung der Leberfunktion sich erneut einstellte. Nach diesen Beobachtungen stellt sich die Frage, ob diese Glukosetoleranzstörung Ausdruck eines reinen hepatischen oder eines insulinären Schadens ist. Durch die i.V. Anwendung des Rastinons ist nach C r e u t z f e l d u. Mitarb. die Möglichkeit gegeben, diese zwei verschiedenen Ursachen einer Kohlenhydratstoffwechselstörung zu trennen. Bei Patienten mit chronischer Leberparenchymerkrankung kann es nach Glukosebelastung zu erheblichen Hyperglykämien kommen, ohne daß ein Diabetes vorliegt. Diese rein hepatische Glukosetoleranzstörung, bei der zugleich eine herabgesetzte Insulinempfindlichkeit besteht, vermag man mit Hilfe des Rastinontestes zu diagnostizieren, da es bei intravenöser

Anwendung zu einem raschen initialen Blutzuckerabfall kommt, wie er für Nichtdiabetiker charakteristisch ist. Besteht aber bei diesen Patienten zugleich eine diabetische Glukosetoleranzstörung, so weist der verzögerte Blutzuckerabfall auf einen Diabetes hin (C r e u t z f e l d u. Mitarb.). Zeigt sich aber bei pathologischem Ausfall der Glukosebelastung ein normales Ansprechen der Inselzellen (Minimum nach 20 Min.), so liegt der Glukosetoleranzstörung keine Inselinsuffizienz zugrunde.

Damit erhielt der Rastinontest, der bisher nur zur Frühdiagnose des Diabetes mellitus angewandt wurde, eine zusätzliche diagnostische Bedeutung zur Aufdeckung von Kohlenhydrat-Stoffwechselstörungen bei verschiedenen Leberparenchymerkrankungen.

In der vorliegenden Arbeit wurde der i.V. Rastinontest (= Tolbutamid-Test) bei Gesunden und Leberkranken ausgeführt, die zuvor mit Prednisolon und anabolen Steroiden behandelt wurden, um nachzuweisen, ob sich

1. bei Leberparenchymerkrankungen verschiedener Schwere und
2. nach Behandlung mit Steroiden der Ausfall des Rastinontestes verändert.

Zu diesen Untersuchungen wurden zwei verschiedene Blutzuckerbestimmungsverfahren verwandt und zwar das Verfahren nach Hagedorn-Jensen und eine enzymatische Methode. Durch diese Ergebnisse sollte zugleich ein Vergleich beider Me-

thoden erreicht werden.

Methodik

Die Untersuchungen wurden bei insgesamt 81 Fällen durchgeführt; davon wiesen 44 eine akute oder chronische Leberparenchymerkrankung auf; bei 37 Probanden handelte es sich um stoffwechsel- und lebergesunde Patienten. Bei den Leberkranken war das Ausmaß des hepatozellulären Prozesses durch Funktionsproben (Eiweißlabilitätsteste, SGPT, SGOT) oder durch eine Gewebebiopsie der Leber zum Zeitpunkt der Untersuchung festgestellt.

25 Fälle (13 Leberkranke und 12 Stoffwechselgesunde), die wir der ersten Untersuchungsgruppe zuordneten, erhielten morgens um 7.30 Uhr nüchtern 1 g Rastinon N₁ (-4-Methylbenzol-sulfonyl) -N-butyl-harnstoff (Unger, Madisson) in 20 ml aqua dest. gelöst im Verlauf von 3 Minuten in die Cubitalvene injiziert.

17 Versuchspersonen (8 Leberkranke und 9 Stoffwechselgesunde erhielten 3 Tage vor dem Rastinontest pro Tag 20 mg Primobolan^R (1-Methyl- Δ^1 -androstendionacetat) intramuskulär (2. Untersuchungsgruppe).

16 Versuchspersonen (8 Leberkranke und 8 Stoffwechselgesunde) wurden 3 Tage vor dem Rastinontest pro Tag 20 mg Prednisolon oral verabreicht (3. Untersuchungsgruppe).

8 gesunde Personen und 9 Leberkranke dienten als Kontrollen zur Feststellung der spontanen Blutzuckerschwankungen während der zweistündigen Untersuchungszeit (1. Kontrollgruppe). In der zweiten Kontrollgruppe waren 6 leberkranke Patienten zusammengefaßt. Drei dieser Patienten erhielten über einen Zeitraum von 3 Tagen 20 mg Primobolan[®] intramuskulär; den anderen 3 Probanden wurde, ebenfalls über die Dauer von 3 Tagen, jeweils 20 mg Prednisolon oral verabreicht. Im Anschluß daran wurden die spontanen Blutzuckerschwankungen über eine zweistündige Untersuchungszeit bestimmt (2. Kontrollgruppe).

Der Blutzucker wurde beim liegenden Patienten nüchtern, 10, 20, 30, 60, 90 und 120 Minuten nach Rastinongabe im Blut der Fingerbeere bestimmt. Die Blutzuckerbestimmung erfolgte nach der bekannten Methode von Hagedorn-Jensen und gleichzeitig mit einem enzymatischen Verfahren. Die enzymatische Bestimmung, die nur den Gehalt der reinen Glukose im Blut widerspiegeln soll, beruht auf folgender ferment-spezifischer Umsetzung durch Glukoseoxydase: Das Enzym der Glukoseoxydase katalysiert die Oxydation von β -D-Glukose zum Glukonolacton, das sich mit Wasser zu Glukonsäure verbindet.

$$\text{Glukose} + \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2 \xrightarrow{\text{Glukoseoxydase}} \text{Glukonsäure} + \text{H}_2\text{O}_2$$
$$\text{H}_2\text{O}_2 \text{ oxydiert unter enzymatischer Katalyse durch Peroxydase } \text{DH}_2, \text{ das dann in einen rotbraunen Stoff übergeht. Somit ist}$$

die Konzentration des braunen Farbstoffes ein Maß für die umgesetzte Glukosemenge. Der Farbstoff wird dann mit dem Eppendorf-Photometer bei 436 $m\mu$ colorimetriert.

Es soll hier erwähnt werden, daß bei der Blutzuckerbestimmung nach der Hagedorn-Jensen-Methode alle reduzierenden Substanzen des Blutes wie z.B. Ascorbinsäure, Glutathion, Glukoronsäure, Formaldehyd, Harnsäure usw. gleichermaßen erfaßt werden. Daraus ergibt sich also, daß ein höherer Blutzuckerspiegel vorgetäuscht wird, der nicht dem tatsächlichen Gehalt an Glukose entspricht.

Die einzelnen Untersuchungsgruppen umfaßten folgende Fälle:

<u>Leberkranke Versuchspersonen</u>	<u>Stoffwechselgesunde Personen</u>
-------------------------------------	-------------------------------------

1. Gruppe:

13 Versuchspersonen mit Rastinon

davon:

- a) 4 Lebercirrhose
- b) 4 akute Hepatitiden
- c) 5 chron.Hepatitiden

1. Gruppe:

13 Versuchspersonen mit Rastinon

2. Gruppe:

8 Versuchspersonen mit Rastinon nach 3x20 mg Primobolan^R

davon:

- a) 2 Lebercirrhose
- b) 4 akute Hepatitiden
- c) 2 chron.Hepatitiden

2. Gruppe:

9 Versuchspersonen mit Rastinon nach 3x20 mg Primobolan^R

3. Gruppe:

8 Versuchspersonen mit
Rastinon
nach 3x20 mg Prednisolon
a) 1 Lebercirrhose
b) 4 akute Hepatitiden
c) 3 chron.Hepatitiden

3. Gruppe:

8 Versuchspersonen mit
Rastinon
3x20 mg Prednisolon

1. Kontrollgruppe:

9 leberkranke Versuchspersonen ohne Rastinon
davon:
a) 2 Lebercirrhose
b) 4 akute Hepatitiden
c) 3 chron.Hepatitiden

8 gesunde Versuchspersonen
ohne Rastinon

2. Kontrollgruppe:

6 leberkranke Versuchspersonen ohne Rastinon
davon:
a) 3 Versuchspersonen nach
3 x 20 mg Primobolan
b) 3 Versuchspersonen nach
3 x 20 mg Prednisolon

keine Kontrollversuche

Die Standardabweichungen der Durchschnittskurven wurden nach folgender Formel berechnet:

$$\Delta x = \pm \sqrt{\frac{n \sum V_k^2}{n(n-1)}}$$

Ergebnisse:

Spontane Blutzuckerschwankungen bei gesunden Versuchspersonen

Wie aus der Abb. 1 hervorgeht, zeigt die Mittelwertskurve der spontanen Blutzuckerschwankungen nach der Hagedorn-Jensen-Bestimmungsmethode von 8 Stoffwechselgesunden keinen gleichmäßig hohen Verlauf, sondern sie weist in der Tendenz einen steten Blutzuckerabfall auf. Nach einem nur geringen, nicht signifikanten Blutzuckeranstieg 10 Minuten nach Versuchsbeginn von 98 mg% auf 101 mg%, sinken die Blutzuckerwerte nach 1 Stunde auf 89 mg%. Nach weiteren 30 Minuten zeigt die Kurve zwar einen leichten Anstieg um 3 mg% (von 89 mg% auf 92 mg%), um aber schließlich nach 120 Minuten auf 78 mg% abzufallen. Der Wert nach 2 Stunden liegt also 20,4 % tiefer als der Ausgangswert. Die mittlere Abweichung der Einzelwerte, die durchschnittlich ± 8 mg% beträgt, ist in der Tab. 1 und Abb. 1 eingetragen.

Die Mittelwertskurve des Blutzuckers nach dem enzymatischen Bestimmungsverfahren liegt in der Gesamtheit um durchschnittlich 25 % tiefer als die Hagedorn-Jensen-Kurve und läßt ebenfalls einen steten Blutzuckerabfall erkennen; der maximale Abfall vom Ausgangswert (73 mg%) zum 2-Stunden-Wert (60 mg%) beträgt hier 17 %.

Mit Ausnahme von 2 Patienten mit lymphatischer Leukämie

mit nachfolgender Bronchitis, die einen erhöhten Nüchtern-
Blutzuckerspiegel von 144 mg% bzw. 149 mg% aufwies. Nach-
dem 1 Stunde eine Erniedrigung der Blutzuckerwerte auf
112 mg% bzw. 110 mg% zeigen, liegen die Blutzuckerwerte der
anderen 6 Probanden zu Beginn des Versuches mit 85 mg% tie-
fer.

Spontane Blutzuckerschwankungen bei Lebererkrankung

Abb. 1 zeigt die Mittelwertskurve der spontanen Blut-
zuckerschwankungen von 9 Leberkranken (4 akute Hepatitis,
2 Lebercirrhose, 1 chron. Hepatitis, 2 mechanischer Ikterus),
die nach der Hagedorn-Jensen-Methode ermittelt wurden. Die
Kurve weist ebenfalls einen steten Blutzuckerabfall von Be-
ginn des Versuches bis zum 120-Minutenwert auf. Der bei Ge-
sunden nach den ersten 10 Minuten gefundene geringe Anstieg
des Blutzuckers ist bei Leberkranken nicht festzustellen.
Bei einem Ausgangswert von 104 mg% beträgt die Blutzucker-
höhe nach 20 Minuten 95 mg%, nach 60 Minuten 90 mg%. Der
nächste Wert, 90 Minuten nach Versuchsbeginn, ergibt einen
Anstieg auf 96 mg%. Daraufhin fällt die Kurve nach 120 Mi-
nuten auf 87 mg% ab. Der 2-Stundenwert liegt also um 16 %
niedriger als der Ausgangswert (104 mg%). Die Schwankungs-
breite der Einzelwerte ist recht erheblich, denn die Stan-
dardabweichungen weisen in den einzelnen Kurvenpunkten Wer-
te zwischen $\pm 3,39$ mg% und $\pm 10,4$ mg% auf (s. Tab. 2).

Die Blutzuckerwerte nach der enzymatischen Bestimmung zeigen einen nur geringen Abfall in den ersten 10 Minuten nach Versuchsbeginn von 83 mg% auf 81 mg%. Bis zur 30. Minute weisen die Werte einen leichten Anstieg der Glukosekonzentration bis auf 86 mg% auf. In den folgenden Zeitabständen sinkt der Blutzucker und erreicht nach 60 Minuten 80 mg%, um nach 2 Stunden auf 62 mg% abzufallen.

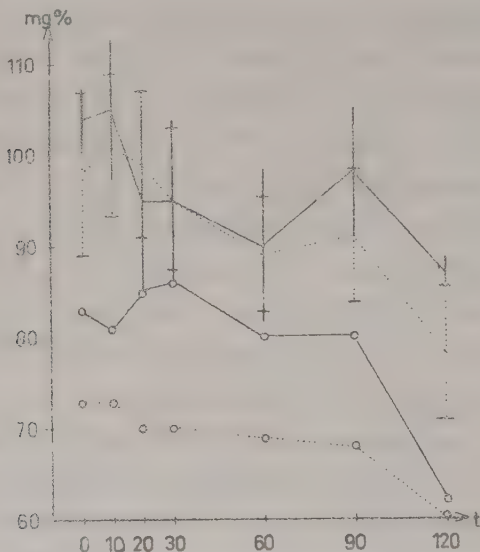


Abb. 1: Spontane Blutzuckerschwankungen bei 8 Stoffwechselgesunden Hagedorn-Jensen, enzymatische Bestimmung o...o
Spontane Blutzuckerschwankungen bei 9 Leberkranken Hagedorn-Jensen ----; enzymatische Glukosebestimmung o---o

Gegenüber der gleichmäßigen Differenz von ca. 25 % zwischen der Hagedorn-Jensen-Methode und der enzymatischen Bestimmung bei Gesunden sind bei Patienten mit Lebererkrankung kleinere Unterschiede vorhanden; so beträgt die Differenz beim Nüchtern-Blutzuckerwert 20 %, nach 20 Min. 10 %, nach 60 Min. 11 % und nach 120 Min. 28 %.

Rastinontest bei gesunden Versuchspersonen

Abb. 2 zeigt die Ergebnisse, die nach i.v. Rastinon-Verabreichung bei 12 stoffwechselgesunden Patienten gefunden wurden.

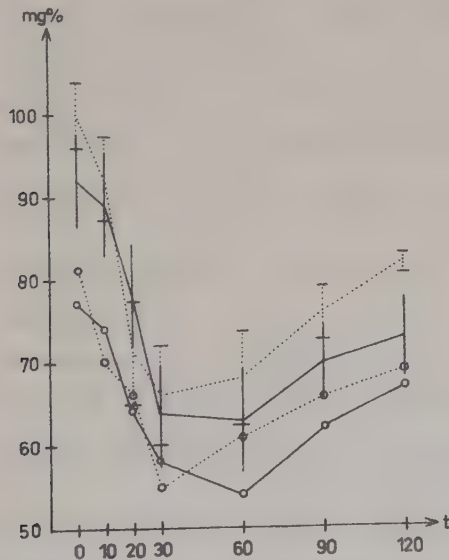


Abb. 2: Rastinontest bei 12 Gesunden
Hagedorn-Jensen-Bestimmung
enzymatische Glukosebestimmung o...o
Rastinontest bei 13 Leberkranken
Hagedorn-Jensen-Bestimmung ----
enzymatische Glukosebestimmung o---o

Nach der Injektion von 1 g Rastinon sinkt der Blutzucker (Hagedorn-Jensen-Bestimmung) 10 Minuten post injectionem von 100 mg% auf 92 mg% ab. Nach weiteren 10 Minuten weist der Verlauf der Kurve einen Abfall der Blutzuckerwerte auf 71 mg% auf und erreicht 30 Minuten nach Versuchsbeginn mit 66 mg% ihren tiefsten Punkt. Danach tritt ein nahezu kontinuierlicher Anstieg des Blutzuckers ein, der nach 60 Minuten Werte von 68 mg%, nach 90 Minuten 76 mg% und nach 120 Minuten 82 mg% aufweist. Nach 2 Stunden liegt der Blutzuckergehalt noch um 18 mg% unter dem Ausgangswert von 100 mg%.

Der maximale Abfall des Blutzuckers bei stoffwechselgesunden Personen beträgt also 34 % des Ausgangswertes; er tritt in der 30. Minute nach der Injektion ein.

Die Blutzucker-Mittelwerte nach dem enzymatischen Bestimmungsverfahren zeigen der Tendenz nach einen gleichartigen Verlauf wie die Hagedorn-Jensen-Kurve. Das Kurvenprofil liegt an den einzelnen Kurvenpunkten um 8 - 22 mg% tiefer. Nach einem Blutzuckerwert von 81 mg% zu Beginn des Versuches wird der tiefste Punkt von 55 mg% ebenfalls nach 30 Minuten erreicht, um dann in den weiteren Zeitabständen fast kontinuierlich bis auf 68 mg% anzusteigen. Der stärkste Abfall beträgt 32 %.

Es zeigt sich also, daß die Blutzuckerkurven nach den zwei verschiedenen Bestimmungsmethoden einen fast parallelen

Verlauf haben. Der prozentuale Anstieg nach dem tiefsten Punkt beträgt bei der Hagedorn-Jensen-Methode 19,6 %, nach dem enzymatischen Verfahren 20 %. Die einzelnen Mittelwerte der Hagedorn-Jensen-Kurve haben eine individuelle Schwankungsbreite von durchschnittlich $\pm 4,5$ mg% (s. Tab.3).

Rastinontest bei Leberkranken

Wie aus der Darstellung der Mittelwerte von 13 Leberkranken (4 akute Hepatitis, 5 chron. Hepatitis, 4 Lebercirrhose) hervorgeht (Abb. 2), weist die Hagedorn-Jensen-Kurve keinen wesentlichen Unterschied zwischen dem Nüchternblutzucker (92 mg%) und dem Wert 10 Min. post injectionem (89 mg%) auf. Sie zeigt dann nach weiteren 20 Minuten einen Blutzuckerabfall auf 64 mg%. Die Werte erreichen 60 Min. post injectionem mit 63 mg% ihren tiefsten Punkt und steigen dann fast linear auf 73 mg% (nach 2 Stunden) an. Der maximale Blutzuckerabfall beträgt 31,5 %, der 120-Minuten-Endwert (73 mg%) liegt 20,6 % tiefer als der Ausgangswert (92 mg%).

Beim Vergleich der einzelnen Blutzuckerkurven von Patienten mit akuter und chronischer Lebererkrankung sind keine signifikanten Unterschiede zu erkennen - klinisch wiesen alle Fälle einen floriden Parenchymprozeß auf.

Auch bei dieser Gruppe von Leberkranken sind die Mittelwerte nach dem enzymatischen Bestimmungsverfahren in ihrem

Verlauf denen der Hagedorn-Jensen-Kurve sehr ähnlich. Sie lassen ebenfalls nach den ersten 10 Minuten (74 mg%) keinen signifikanten Unterschied zum Nüchtern-Blutzuckerwert (76 mg%) erkennen. In den folgenden Zeitabständen zeigt dann die Kurve einen Abfall der Blutzuckerwerte auf 54 mg%, 0 min. post injectionem. Der folgende Wiederanstieg des Blutzuckers entspricht fast dem der Hagedorn-Jensen-Kurve und unterscheidet sich nur durch ein um etwa 9 mg% tiefer liegendes Kurvenprofil.

Die Gegenüberstellung der Blutzuckerwerte von Leberkranken und Gesunden nach dem Rastinontest zeigt zunächst unterschiedliche Nüchternblutzuckerwerte der beiden Gruppen. Die gesunden Probanden weisen einen Ausgangswert von durchschnittlich 100 mg% auf, die Nüchternwerte der leberkranken Patienten ergeben im arithmetrischen Mittel 92 mg%. Während der tiefste Blutzuckerwert bei Gesunden 30 Minuten post injectionem gemessen wurde, trat bei Leberkranken das Maximum des Blutzuckerabfalls erst nach 60 Minuten ein. Dieses Maximum unterscheidet sich aber kaum von dem Blutzuckerwert nach 30 Minuten, denn die Differenz beträgt nur 1 mg, der keine Signifikanz zukommt. Die Blutzuckerkurve verbleibt also bei Leberkranken zwischen der 30. und der 60. Minute post injectionem auf einem niedrigen Plateau, während diejenige von Gesunden im gleichen Zeitabschnitt deutlich ansteigt. Dahingegen findet sich kein

Unterschied in der Höhe des Blutzuckerabfalles; bei Gesunden beträgt der maximale Abfall 34 % des Ausgangswertes (Hagedorn-Jensen) bzw. 32 % (enzymatische Bestimmung) bei Leberkranken 31,5 % (Hagedorn-Jensen) bzw. 30,7 % (enzymatische Bestimmung). Als differenter Befund ist bei Leberkranken ein geringerer Wiederanstieg des Blutzuckers festzustellen. Während sich der nach 120 Minuten gemessene Wert bei Gesunden dem Nüchternblutzucker bis auf 18 % nähert, beträgt diese Differenz bei Leberkranken 20,6 %.

Spontane Blutzuckerschwankungen bei Leberkranken nach Prednisolon

In dieser Gruppe sind 3 Leberkranke (1 Lebercirrhose, 2 chron. Hepatitis) zusammengefaßt, denen 3 Tage lang je 20 mg Prednisolon oral verabreicht wurden (Abb. 3). Am Tage nach dieser Behandlung wurden die spontanen Blutzuckerschwankungen gemessen. Dabei ergab sich die auf S. 24 aufgeführte Mittelwertskurve.

Der Nüchtern-Blutzucker nach der Hagedorn-Jensen-Methode liegt bei 83 mg% und zeigt nach 30 Minuten die stärkste Abweichung mit einem Anstieg von 6 mg%. Der 120 Minuten-Blutzuckerwert ergibt 88 mg% und weist somit einen um 5 mg% höheren Blutzuckerspiegel auf als der Ausgangswert (83 mg%).

Bei der enzymatischen Bestimmung sieht man nach 10 Minu-

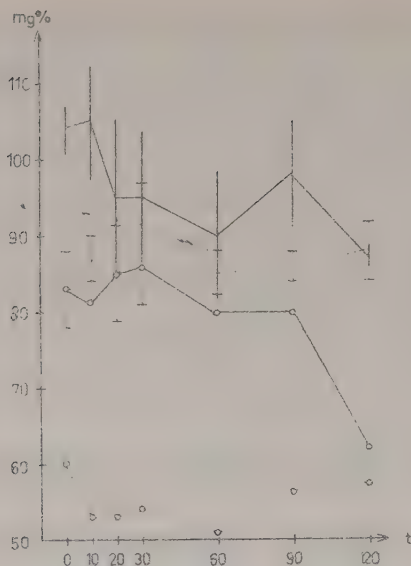


Abb. 3: Spontane Blutzuckerschwankungen bei 9 Leberkranken
Hagedorn-Jensen ----; enzymatische Glukosebestimmung o---o
Spontane Blutzuckerschwankungen bei 3 Leberkranken
nach Prednisolon; enzymatische Glukosebestimmung o---o

ten einen Abfall des Blutzuckers um 7 mg%, der bis zur 60. Minute anhält (51 mg%). In der folgenden Stunde nähern sich die Blutzuckerwerte dem Ausgangswert. Die prozentuale Differenz zwischen Hagedorn-Jensen-Methode und enzymatischer Bestimmung ergibt für die einzelnen Kurvenpunkte folgende Werte: Nüchtern-Blutzuckerwert 27 %, nach 30 Minuten 39 %,

nach 60 Minuten 40 %, nach 90 Minuten 30 % und nach 120 Minuten 24 %.

Bei der Gegenüberstellung von cortisolbehandelten Leberkranken mit solchen ohne Cortisolbehandlung fällt vor allem auf, daß die Hagedorn-Jensen-Kurve nach Prednisolon-Behandlung ohne erhebliche Abweichungen von einem mittleren Durchschnittswert von 87 mg% verläuft, und daß der Blutzuckerspiegel nach 2 Stunden um 5 mg% höher liegt als der Ausgangswert (83 mg%). Die Werte der spontanen Blutzuckerschwankungen bei Leberkranken ohne Prednisolon weisen dagegen eine vorwiegend fallende Tendenz auf und zeigen nach 2 Stunden einen Blutzuckerabfall von 17 mg%.

Rastinontest bei gesunden Versuchspersonen nach Prednisolon

In der Abb. 4 sind die Ergebnisse des Rastinontestes von 8 stoffwechselgesunden Versuchspersonen eingetragen, denen ebenfalls über einen Zeitraum von 3 Tagen je 20 mg% Prednisolon verabreicht wurden.

Hierbei zeigt sich, daß die Nüchternblutzuckerwerte nach der Hagedorn-Jensen-Methode um 11 % niedriger liegen als bei nichtbehandelten Gesunden. In den einzelnen Zeitabständen 10 Min., 20 Min., 30 Min. und 60 Min. post injectionem fallen die Blutzuckerwerte von 89 mg% auf 66 mg%, also um maximal 26 % ab. Darauf steigen sie wieder an und liegen aber nach 2 Stunden noch um 14 mg% unter dem Ausgangswert.

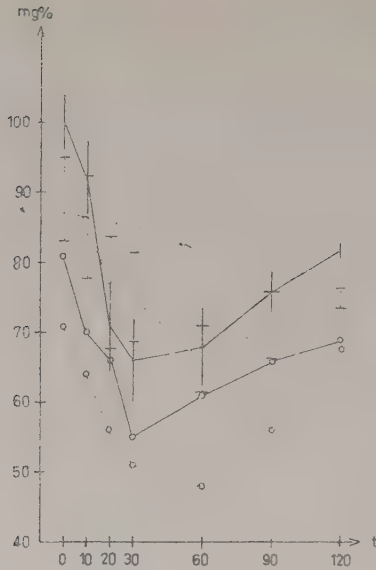


Abb. 4: Rastinontest bei 12 Gesunden
Hagedorn-Jensen ----
enzymatische Glukosebestimmung o--o
Rastinontest bei 8 Gesunden nach Prednisolonegaben
Hagedorn-Jensen
enzymatische Glukosebestimmung o...o

Auch die Kurve nach dem enzymatischen Bestimmungsverfahren hat einen sehr ähnlichen Verlauf. Nach einem Ausgangswert von 71 mg% erreicht sie ebenfalls nach 1 Stunde ihren tiefsten Punkt von 48 mg% und weist einen maximalen Blutzuckerabfall von 32 % auf.

Unterschiedlich zu dem Rastinontest bei unbehandelten Probanden ist der erst nach 60 Min. eintretende stärkste Blutzuckerabfall (dort nach 30 Min.), sowie die geringere Höhe des Blutzuckerabfalles. Nach Prednisolon-Verabreichung an Gesunde finden sich ähnliche Befunde wie sie bei Leberkranken ohne Corticoidtherapie angetroffen wurden, denn bei diesen beiden Gruppen setzte, wie erwähnt, nach 1 Stunde der stärkste Blutzuckerabfall ein. Er betrug bei den mit Prednisolon vorbehandelten Gesunden nach Hagedorn-Jensen 26 %, nach enzymatischer Bestimmung 32,2 %, während die unbehandelten Leberkranken eine maximale Blutzuckersenkung von 31,5 % bzw. 27 % aufwiesen.

Rastinontest bei Leberkranken nach Prednisolon

Bei dieser Gruppe sind 8 Leberkranke (1 Lebercirrhose, 4 akute Hepatitis, 3 chron. Hepatitis) zusammengefaßt, denen ebenfalls über einen Zeitraum von 3 Tagen jeweils 20 mg Prednisolon oral verabreicht wurde. Danach wurde der i.v. Rastinontest durchgeführt (Abb. 5).

Signifikante Unterschiede zwischen den Blutzuckerwerten von akuten und chronischen Leberkranken ergaben sich nicht. Nach einem Nüchtern-Blutzuckerwert von 85 mg% weist die Hagedorn-Jensen-Kurve nach 10 Min. nur eine leichte negative Schwankung (- 2 mg%) auf. Der nach 20 Min. einsetzende starke Blutzuckerabfall ergibt 30 Min. post injectionem einen

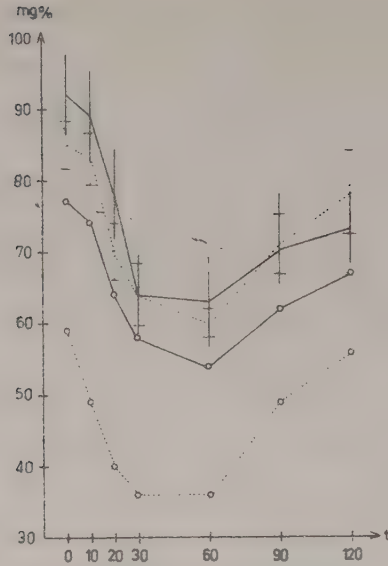


Abb. 5: Rastinontest bei 13 Leberkranken
Hagedorn-Jensen ----
enzymatische Bestimmung o---o
Rastinontest bei 8 Leberkranken nach
Prednisolongaben
Hagedorn-Jensen
enzymatische Bestimmung o...o

Wert von 64 mg% und erreicht nach 1 Stunde 60 mg% (Abfall von 29 %). Danach steigt der Blutzuckerspiegel wieder an und erreicht 90 Min. nach Versuchsbeginn 71 mg% und nach 2 Stunden 78 mg%. Der Endwert liegt bei dieser Gruppe um 8,2 % tiefer als der Nüchtern-Blutzuckerwert von 85 mg%. Die Kurve der enzymatischen Bestimmung weist nach einem

Nüchtern-Blutzucker von 59 mg% einen fast kontinuierlichen Abfall auf und erreicht schon nach 30 Min. mit 36 mg% ihren tiefsten Wert (Abfall 39 %), ohne daß hierbei subjektive Erscheinungen einer Hypoglykämie aufgetreten wären. Nach einem unveränderten Verlauf bis zur 60. Minute steigt die Blutzuckerkonzentration wieder an und erreicht nach 2 Stunden 56 mg%. Damit nähert sich der Endwert bis auf 3 mg% dem Ausgangswert von 59 mg%.

Bei der Gegenüberstellung von leberkranken Patienten, bei denen lediglich der Rastinontest durchgeführt wurde, mit anderen Leberkranken nach vorheriger Cortisoltherapie, läßt sich nur insofern ein Unterschied erkennen, als die Leberkranken nach einer Corticoidtherapie im gesamten einen leicht erniedrigten Blutzuckerspiegel aufweisen. Beide Gruppen erreichen zwar erst nach 60 Min. ihren tiefsten Blutzuckerwert, der Anstieg der vorbehandelten Patienten ist jedoch stärker ausgeprägt, so daß sich der Endwert (78 mg%) bis auf 7 mg% dem Ausgangswert (85 mg%) nähert. Der Wiederanstieg des Blutzuckers bei den Leberkranken ohne vorherige Corticoidtherapie ist dagegen nicht so stark, und auch der Endwert (73 mg%) liegt noch 19 mg% unter dem Nüchtern-Blutzuckerwert.

Vergleicht man nun die Ergebnisse von gesunden Versuchspersonen mit Leberkranken, bei denen zuvor eine Prednisonbehandlung durchgeführt worden war, so fällt folgendes

auf: Der maximale Blutzuckerabfall tritt bei Gesunden, wie auch bei Leberkranken, nach 60 Min. ein (Abb. 6). Bei den Leberkranken ist ein um 12 mg% stärkerer Blutzuckerabfall nach Rastinongabe zu verzeichnen, als bei den gesunden Probanden. Während nämlich nach der Hagedorn-Jensen-Methode der Blutzuckerspiegel der Leberkranken vor Beginn (89 mg%) nach 60 Min. auf 60 mg% sinkt und danach wieder kontinuierlich bis auf 78 mg% ansteigt, läßt die Blutzuckerkurve der Gesunden dagegen einen anderen Verlauf erkennen. Nach einem Nüchtern-Blutzuckerwert von 89 mg% fällt der Blutzuckergehalt nach dem Hagedorn-Jensen-Verfahren nach 1 Stunde auf 66 mg% ab. Der Wiederanstieg erfolgt weniger schnell, denn nach einer weiteren Stunde liegt der Wert mit 75 mg% noch 14 mg% unter dem Ausgangswert.

3. 2. 1. 1. Gesunden nach Methenolonazetat (Primobolan[®])

Die Darstellung (Abb. 7) der Blutzuckerwerte von 9 stoffwechselgesunden Probanden, bei denen nach vorheriger 5-tägiger Gabe von je 20 mg Primobolan[®] (1 Methyl Δ^4 -Androstendion-3-on-20-azetat) der Rastinontest vorgenommen wurde, läßt nach der Hagedorn-Jensen-Bestimmungsmethode folgende Figur zeigen: Nach einem Nüchtern-Blutzuckerwert von 94 mg% fällt der Blutzucker schon nach 10 Minuten auf 81 mg% ab und erreicht nach 30 Minuten den tiefsten Punkt von 60 mg%. Danach ist ein annähernd kontinuierlicher Anstieg bis zum 120-Minutenwert

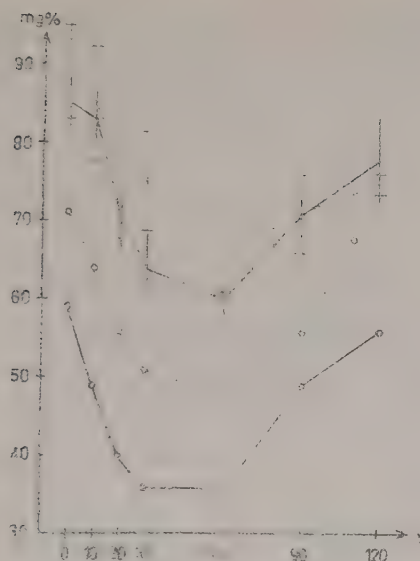


Abb. 5: Rastinontest bei 8 Leberkranken nach Prednisolon
Hagedorn-Jensen ---- enzymatisch o---o
Rastinontest bei 8 Gesunden nach Prednisolon
Hagedorn-Jensen
enzymatische Glukosebestimmung o...o

(77 mg%) zu verzeichnen.

Der maximale Blutzuckerabfall tritt nach 30 Min. ein und beträgt 36 % des Nüchtern-Blutzuckers. Der Endwert (77 mg%) liegt aber noch um 17,8 % tiefer als der Ausgangswert.

Die Mittelwertskurve der enzymatischen Bestimmung be-

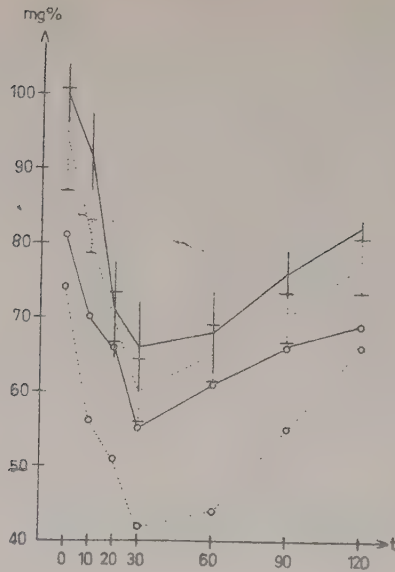


Abb. 7: Rastinontest bei 12 Gesunden
Hagedorn-Jensen ----
enzymatische Glukosebestimmung o---o
Rastinontest bei 9 Gesunden nach Primobolan
Hagedorn-Jensen
enzymatische Glukosebestimmung o...o

schreibt im wesentlichen einen ähnlichen Verlauf wie die Hagedorn-Jensen-Kurve. Der Nüchtern-Blutzuckerwert liegt bei 74 mg%. Die Kurve fällt ebenfalls bis zur 30. Min. auf 42 mg% ab. Danach steigt die Blutzuckerkonzentration wieder an und zeigt nach 120 Min. mit 66 mg% zum Ausgangswert eine Differenz von 8 %.

Spontane Blutzuckerschwankungen bei Leberkranken

Methenolonazetat (Primobolan[®])

Bei 3 Leberkranken (1 akute Hepatitis, 2 Verschlúßikterus), denen zuvor 3 Tage lang 20 mg Primobolan[®] (1 Methyl- Δ^1 -androstenolonazetat) verabreicht wurde, wurde der Blutzucker bestimmt.

Die Kurve nach der Hagedorn-Jensen-Methode zeigt nach einem leicht erhöhten Nüchtern-Blutzuckerwert von 126 mg% einen fast kontinuierlichen, geringen Abfall innerhalb der einzelnen Zeitabstände und weist nach 120 Min. eine Blutzuckerkonzentration von 112 mg% (= 11 %) auf.

Die Blutzuckerwerte nach dem enzymatischen Verfahren lassen innerhalb der ersten Stunde noch einige geringe Schwankungen um den Nüchternblutzucker (75 mg%) erkennen, sie weisen aber einen linearen Anstieg bis auf 82 mg% (nach 120 Min.) auf.

Vergleicht man die spontanen Blutzuckerschwankungen von Leberkranken ohne Primobolanganabe mit Befunden der vorstehenden Gruppe, so ergibt sich folgendes:

Der Nüchternblutzuckerspiegel von Leberkranken nach Primobolantherapie ist gegenüber den nicht behandelten Patienten um 22 mg% erhöht. Auch die weiteren Blutzuckerwerte in den einzelnen Zeitabständen liegen um durchschnittlich 13 mg% höher als bei den Leberkranken ohne Primobolanganaben.

Blutzuckerabfall von 36 % des Ausgangswertes auf. Die Leberkranken zeigen nach 30 Min. zwar auch einen Blutzuckerabfall, sie erreichen aber erst nach 1 Stunde mit einem Abfall von 25,7 % ihren tiefsten Punkt, ebenso wie andere Leberkranke ohne Methenolon-Therapie.

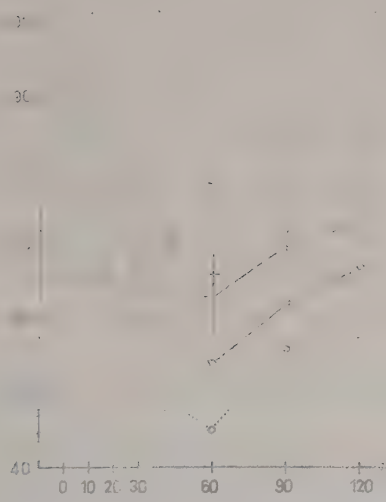
Vergleich der Blutzuckerwerte nach dem Hagedorn-Jensen-Verfahren mit demjenigen nach der enzymatischen Methode

In Tab. 1 sind die Mittelwerte des Blutzuckers, die zu den verschiedenen Bestimmungszeiten bei den einzelnen Behandlungsgruppen erhalten wurden, zusammengestellt. Bei Betrachtung der einzelnen Gruppen ergeben sich folgende, leicht überschaubare Differenzen: Bei den unbehandelten gesunden Probanden beträgt die Differenz zwischen der Hagedorn-Jensen-Methode und dem enzymatischen Verfahren im Durchschnitt 24 mg%. Die mittlere Abweichung innerhalb der einzelnen Bestimmungspunkte ist mit $\pm 7,71$ relativ gering. Unbehandelte Leberkranke weisen einen etwas geringeren Unterschied im Gesamtmittelwert (26,7 mg%) auf; die mittlere Abweichung der Einzelwerte ist geringer ($\pm 6,79$).

Nach Rastinongate vermindert sich die Differenz der Blutzuckerwerte sowohl bei Gesunden als auch bei Leberkranken auf gemeinsam 10 mg%. Die mittlere Abweichung der innerhalb von 2 Stunden gemessenen Durchschnittswerte ist

danach wurde der i.v.

... 5 mg% höher als bei der Gruppe



- 9: Rastinontest bei 12 Leberkranken
- Hagedorn-Jensen --- enzymatische
- Glukosebestimmung o---o
- Rastinontest bei 8 Leberkranken nach Primobol-
- Angaben
- enzymatische Glukosebestimmung o...o

von Gesunden nach Primobolan. 10 Min. nach Versuchsbeginn war zunächst keine wesentliche Blutzuckeränderung festzustellen. Erst 30 Min. post injectionem ließ die Blutzuckerkonzentration einen Abfall von 74 mg% erkennen, und nach weiteren 30 Min. war bei 72 mg% der tiefste Punkt erreicht. In den folgenden Zeitspannen stiegen die Blutzuckerwerte wieder an, und nach 120 Min. wurde ein Blutzuckergehalt von 87 mg% gemessen.

Der stärkste Abfall trat also nach 60 Min. ein und betrug 25,7 % des Ausgangswertes.

Die enzymatische Blutzuckerbestimmung ergab einen rapiden, initialen Blutzuckerabfall. Von Versuchsbeginn an (76 mg%) bis 1 Stunde post injectionem (45 mg%) fiel der Blutzucker um 40,7 %. Die Kurve stieg dann ebenso rasch wieder an und erreichte schon nach 90 Min. mit 56 mg% fast ihren 2-Stundenwert (57 mg%). Hierbei ist hervorzuheben, daß trotz des erheblichen und schnellen Blutzuckerabfalls vor allem bei der enzymatischen Bestimmungsmethode der reinen Glukose von 40,7 % des Ausgangswertes bei keinem der untersuchten Patienten Anzeichen für hypoglykämische Symptome registriert wurden.

Bei einer vergleichenden Gegenüberstellung der beiden Mittelwertskurven von Gesunden und Leberkranken, die Primobolan erhalten haben, ergeben sich einige auffallende Unter-

schiede (Abb. 10).

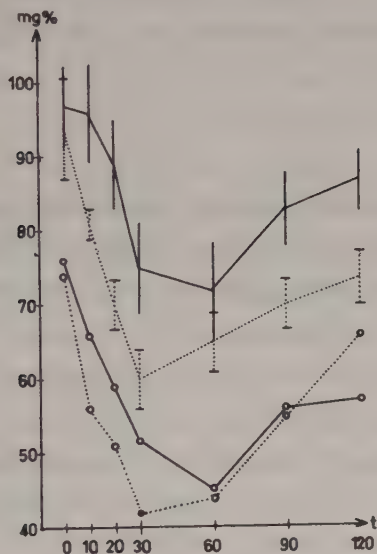


Abb. 10: Rastinontest bei 8 Leberkranken nach Primobolangaben
 Hagedorn-Jensen ----
 enzymatische Glukosebestimmung o---o
 Rastinontest bei 9 Gesunden nach Primobolangaben
 Hagedorn-Jensen
 enzymatische Glukosebestimmung o...o

Nach annähernd gleichen Nüchtern-Blutzuckerwerten (Gesunde 94 mg%, Leberkranke 97 mg%) weisen die gesunden Probanden bereits in den ersten 30 Min. einen rapiden

Blutzuckerabfall von 36 % des Ausgangswertes auf. Die Leberkranken zeigen nach 30 Min. zwar auch einen Blutzuckerabfall, sie erreichen aber erst nach 1 Stunde mit einem Abfall von 25,7 % ihren tiefsten Punkt, ebenso wie andere Leberkranke ohne Methenolon-Therapie.

Vergleich der Blutzuckerwerte nach dem Hagedorn-Jensen-Verfahren mit demjenigen nach der enzymatischen Methode

In Tab. 1 sind die Mittelwerte des Blutzuckers, die zu den verschiedenen Bestimmungszeiten bei den einzelnen Behandlungsgruppen erhalten wurden, zusammengestellt. Bei Betrachtung der einzelnen Gruppen ergeben sich folgende, leicht überschaubare Differenzen: Bei den unbehandelten gesunden Probanden beträgt die Differenz zwischen der Hagedorn-Jensen-Methode und dem enzymatischen Verfahren im Durchschnitt 24 mg%. Die mittlere Abweichung innerhalb der einzelnen Bestimmungspunkte ist mit $\pm 7,71$ relativ gering. Unbehandelte Leberkranke weisen einen etwas geringeren Unterschied im Gesamtmittelwert (16,7 mg%) auf; die mittlere Abweichung der Einzelwerte ist geringer ($\pm 6,79$).

Nach Rastinongabe vermindert sich die Differenz der Blutzuckerwerte sowohl bei Gesunden als auch bei Leberkranken auf gemeinsam 10 mg%. Die mittlere Abweichung der innerhalb von 2 Stunden gemessenen Durchschnittswerte ist

wiederum relativ gering. Bei Leberkranken, die mit Prednisolon vorbehandelt wurden, erhöht sich der Unterschied auf 30 mg% bzw. 26 mg%; auch bei Gesunden tritt nach Verabreichung des Cortisolderivates eine leichte Differenzzunahme auf 17 mg% ein.

Die bei diesen 3 Untersuchungsgruppen gemessenen durchschnittlichen Einzelwerte variieren nur unerheblich.

Ebenso wie Prednisolon erhöht Methenolonazetat (Primobolan[®]) die Differenz der Blutzuckerwerte nach den beiden Bestimmungsverfahren. Bei Leberkranken, die Primobolan[®] erhalten hatten, wird eine maximale Abweichung von 39,7 mg% erreicht; nach Methenolonazetat und Rastinon[®] findet sich der gleiche Mittelwert wie in der vergleichbaren Gruppe nach Prednisolon.

Tab. 1: Blutzuckermittelwerte bei den einzelnen Behandlungsgruppen mit Vergleich der beiden
Blutzuckerbestimmungsmethoden

	NBZ	10'	20'	30'	60'	90'	120'	Mittelwert
Spontane BZ-Schwankungen bei Gesunden								
Hagedorn-Jensen	98	101	99	95	89	92	78	
enzymatische	73	73	70	70	69	68	60	
Differenz	25	28	29	25	20	24	18	24
Spontane BZ-Schwankungen bei Leberkranken								
Hagedorn-Jensen	104	105	95	95	90	98	87	
enzymatische	83	81	85	86	80	80	62	
Differenz	21	24	10	9	10	18	25	16,7
Rastinonwert bei Gesunden								
Hagedorn-Jensen	100	92	71	66	68	76	82	
enzymatische	81	89	66	55	60	65	68	
Differenz	19	3	5	11	8	11	14	10,0
Rastinontest bei Leberkranken								
Hagedorn-Jensen	92	89	78	64	63	70	73	
enzymatische	78	74	63	58	54	62	68	
Differenz	14	15	15	6	9	8	5	10,0
Spontane BZ-Schwankungen bei Leberkranken nach Prednisolon								
Hagedorn-Jensen	83	87	85	89	86	87	88	
enzymatische	60	53	53	54	51	56	57	
Differenz	23	34	22	35	35	31	31	30,0

Fortsetzung Tabelle 1:

	BZ	10'	20'	30'	60'	90'	120'	Mittelwert
Rastinontest bei Gesunden nach Prednisolon								
Hagedorn-Jensen enzymatische	89	85	77	75	66	70	75	
Differenz	71	64	51	51	48	56	68	
	18	19	20	24	18	14	17	17,0
Rastinontest bei Leberkranken nach Prednisolon								
Hagedorn-Jensen enzymatische	85	83	70	64	60	71	78	
Differenz	59	49	40	36	36	49	56	
	26	34	30	28	24	22	22	26,5
Spontane BZ-Schwankungen bei Leberkranken nach Primobolan								
Hagedorn-Jensen enzymatische	126	123	120	116	115	112	112	
Differenz	75	80	75	80	75	79	82	
	51	43	45	36	40	32	30	39,7
Rastinontest bei Gesunden nach Primobolan								
Hagedorn-Jensen enzymatische	94	81	70	60	65	70	77	
Differenz	73	56	51	42	44	55	66	
	21	22	19	18	21	15	11	18,5
Rastinontest bei Leberkranken nach Primobolan								
Hagedorn-Jensen enzymatische	97	96	89	74	72	83	87	
Differenz	76	66	59	52	45	56	57	
	21	30	30	22	27	27	30	26,7

Zusammenfassung der Ergebnisse

1. Bei gesunden Versuchspersonen tritt nach Rastinongabe der stärkste Blutzuckerabfall 30 Min. p. inject. ein. Er beträgt durchschnittlich 34 %. Vorherige Primobolanverabreichung ändert diesen Verlauf nicht, dagegen tritt nach vorausgehender Prednisolongabe eine Verschiebung im Zeitpunkt und im Ausmaß des maximalen Blutzuckerabfalles ein. Wie bei Leberkranken wird der tiefste Blutzuckerwert nach 60 Min. erreicht. Das Maximum des Abfallens ist vermindert und beträgt nur 24 % (s. Tab. 5, 6, 8, 10). Der Wiederanstieg des Blutzuckers nach dem Zeitpunkt des stärksten Abfalles wird durch die Höhe des 2-Stundenwertes charakterisiert. Im Bestimmungsverfahren nach Hagedorn-Jensen ergeben sich bei behandelten und unbehandelten Probanden keine wesentlichen Unterschiede in der Annäherung an den Ausgangswert. Die Differenz zum Ausgangswert beträgt durchschnittlich 16 - 18 %. Bei der enzymatischen Methode findet man folgende Differenzen: Während sich bei unbehandelten Probanden der 2-Stundenwert bis auf 16 % dem Ausgangswert nähert, beträgt die Differenz nach Prednisolongaben nur 5 %, nach Methenolonazetat 10 %.

2. Bei Leberkranken verschiebt sich grundsätzlich der Zeitpunkt des stärksten Abfalles auf 60 Min. nach Versuchsbeginn. Dieser Zeitpunkt wird nicht durch vorherige Verabreichung von Prednisolon oder Methenolonazetat verändert. Jedoch variiert die Höhe des Blutzuckerabfalles nach Gabe des Cortisolderivates, vor allem aber ist sie nach Methenolonazetat weniger stark ausgeprägt (s. Tab. 9, 11). Bei unbehandelten Leberkranken ist der Wiederanstieg des Blutzuckers nach Erreichen des tiefsten Punktes gegenüber gesunden Versuchspersonen verzögert. Die Differenz zum Ausgangswert beträgt 20,6 %. Bei Leberkranken, die Prednisolon oder Methenolonazetat erhalten haben, verkürzt sich jedoch diese Differenz deutlich; sie beträgt nur 8,2 % bzw. 10 %. Auffälligerweise ist bei Leberkranken, die Steroide erhalten haben, die Differenz zum Ausgangswert ausgeprägter als bei Gesunden, die die gleiche Behandlung erfuhren (s. Tab. 8, 9, 10, 11).

Tab. 2: Prozentualer maximaler Blutzuckerabfall bei Leberkranken
und Gesunden

	Leberkranke		Gesunde	
	max.BZ- Abfall	% des Aus- gangs- wertes	max.BZ- Abfall	% des Aus- gangs- wertes
Rastinontest	Nach 60 Minuten	31,5	Nach 30 Minuten	34
Rastinontest n.Primobolan	Nach 60 Minuten	25,7	Nach 30 Minuten	36
Rastinontest n.Predniso- lon	Nach 60 Minuten	29	Nach 60 Minuten	24

Diskussion

Bei Patienten mit Lebercirrhose ohne klinisch manifesten Diabetes wurde eine signifikante Einschränkung der intravenösen Glukosetoleranz und eine Abnahme der Insulinempfindlichkeit festgestellt. Diese besonders von C r e u t z f e l d t u. Mitarb. erhobenen Befunde wurden von zahlreichen Untersuchern bestätigt (B o u d o u i n , S e m m i n , H e p p e r u. J o m a c k ; R a n k i n u. Mitarb.; D a n o w s k i u. Mitarb., B o l l e r u. C h e r r a m ; E r t h e l ; W a i f e u. Mitarb.). Die Feststellungen einer verminderten Glukosetoleranz und herabgesetzten Insulinempfindlichkeit rückten den von N a u n y n geprägten Begriff des "Leberdiabetes" erneut in den Vordergrund pathogenetischer Betrachtungen über die diabetische Stoffwechselstörung.

Für die Praxis ist verständlicherweise die Differenzierung in eine hepatische oder insuläre Glukosetoleranzstörung von Wichtigkeit. In diesem Zusammenhang sei daran erinnert, daß bei Patienten mit Fettcirrhose nach erfolgreicher Lebertherapie der Diabetes verschwand und bei Verschlechterung der Leberfunktion wieder auftrat (L e e - v y u. Mitarb.). K a l k weist darauf hin, daß eine rechtzeitige Behandlung der Fettleber das Auftreten eines

Eine weitere Über einstimmung ist im leicht verzögerten Wiederanstieg des Blutzuckers festzustellen. Während sich bei den 2-Stunden nach 150 Min. gemessene Wert bis auf 18 % an als adäquat. Hier. beträgt die Differenz bei Lebererkrankte. 20,6 %. Die Differenz ist statistisch nicht zu sichern. Der verzögerte Wiederanstieg wird jedoch signifi-
kant, wenn man, wie C r e u t z f e l d t u. Mitarb. angibt, die Tasterzeit, dieser Substanz zu Beginn des Testes in die Berechnung einbezieht. Infolgedessen wird bei Gesunden wie bei Lebererkrankten die Blutzuckererhöhung durchschnittlich um 40 % erreicht, nach 15 Minuten liegt der Blutzucker dann noch 30 % hinter dem Ausgangswert zurück.

gontest gezeigt werden konnte (B ü r g e r ; L i n k e ;
d e D u v e , v a n I t a l l i e u. B e n t l e y ;
S c h u l z) der Glykogengehalt der Leber vermindert.

Interessant ist der Vergleich der Ergebnisse des Insulinbelastungstestes mit den Befunden des Rastinontestes, denn entsprechend vorausgehender Darlegungen erbringt die intravenöse Tolbutamidverabreichung durch endogene Insulinsekretion einen "indirekten Insulintest". Im Ausfall beider Teste bestehen bei Lebercirrhotikern aber nun deutliche Abweichungen. Während nach Tolbutamidgaben die Stärke des Blutzuckerabfalls sich nicht von Gesunden unterscheidet, erfolgt nach Insulinzufuhr (0,1 E Altinsulin pro kg Körpergewicht) bei Leberkranken absolut wie auch relativ ein mangelhafter Blutzuckerabfall, er ist um durchschnittlich 34 % schwächer als bei Gesunden. Ebenso tritt eine wesentliche Verzögerung im Wiederanstieg des Blutzuckerspiegels ein (B o l l e r u. Ü b e r r a k , B r ü h l ;
W a i f e u. Mitarb.; D a n o w s k i u. Mitarb.;
C r e u t z f e l d t u. Mitarb.).

Für diese Diskrepanz werden folgende Argumente vorgebracht (C r e u t z f e l d t 1961): Die Sulfonylharnstoffe gleichen einen für die hepatische Glukosetoleranzstörung charakteristischen Defekt aus, wobei in erster Linie eine Steigerung des Glukosestoffwechsels in Frage

kommt. So wurde z.B. von A n d e r s o n u. Mitarb., P u r n e l l u. Mitarb., A s h m o r e u. Mitarb. eine Hemmung der Glukoseabgabe der Leber nach Sulfonylharnstoffen festgestellt.

S h e l l e y u. Mitarb. nehmen an, daß die Sulfonylharnstoffe die Wirkung des endogenen Insulins in die Leber verlegen. Interessant zu diesem Thema sind auch die Untersuchungen von H a s s e l b l a t t u. S c h m i e t a , die in vitro nachwiesen, daß Tolbutamid Insulin aus pathologischen Plasmabindungen (z.B. bei der Lebercirrhose) freizusetzen vermag.

Kurzfristige Verabreichung von Prednisolon in Tagesdosen von 20 mg ändert bei gesunden Versuchspersonen den Ausfall des Rastinontestes nicht sicher. Als geringe, nicht signifikante Abweichung beträgt das Maximum des Blutzuckerabfalles statt 34 % 36 %. Die beiden übrigen Kriterien - Zeitpunkt des stärksten Abfalles und Höhe des Wiederanstieges nach 120 Minuten - entsprechen denjenigen von unbehandelten Versuchspersonen. Bei Patienten mit akuter und chronischer Leberparenchymerkrankung tritt hingegen nach Prednisolongabe ein geringerer Abfall des Blutzuckers ein - 25,7 % gegenüber 31,5 % bei unbehandelten Leberkranken. Der Zeitpunkt des stärksten Blutzuckerabfalles ist unverändert bei 60 Minuten; nach 120 Minuten nähert sich

der Blutzucker bis auf 8,2 % dem Ausgangswert. Ohne Prednisolonverabreichung bleibt eine Differenz von 20,5 %. Zur Erklärung der Veränderungen des Rastinontestes nach Prednisolon bieten sich folgende bekannte Wirkungen des Cortisols und seiner Derivate auf den KH-Stoffwechsel an: Cortisol vermindert die Glukosetoleranz und die Insulinempfindlichkeit, es fördert die Glukoneogenese, d.h. die Kohlenhydratbildung aus Aminosäuren bzw. Brenztraubensäure unter Mobilisation und Abbau von Eiweiß und Fett. Die Glukoneogenese ermöglicht die Erhaltung der Glykogendepots der Leber im Fasten (s.b. L a b h a r t). Mit dem Glukagontest konnte gezeigt werden, daß Prednisolon bei Leberkranken den Glykogenbestand der Leber ernährt (S c h u l z , L i n k e).

Während also bei gesunden Versuchspersonen Prednisolon ohne Einfluß auf den Rastinontest bleibt, vermindert es bei Leberkranken den Blutzuckerabfall und führt zu einem schnelleren Wiederanstieg der Blutzuckerkurve. Ursache dieses Effektes ist wahrscheinlich die beim Leberkranken deutlicher als beim Gesunden hervortretende, durch das Cortisolderivat verminderte Insulinempfindlichkeit und zum anderen die vermehrte Glykogenanreicherung in der Leber. Die verminderte Insulinempfindlichkeit läßt den Blutzucker weniger stark abfallen; der erhöhte Glykogenbestand ermög-

nicht es, das den Insulinbedarf schneller ansteigt.

Die Verdoerung im Anteil des Restinsultes wird verschleppert, wenn Prednisolon bei Fällen mit Lebercirrhosis über längere Zeit mit 10-15 mg. diesen Patienten verabreicht wird. Die im Vergleich mit der normalen Traubenzuckerkurve bekommt einen flacheren Verlauf, sie nähert sich derjenigen, die bei Patienten mit latentem Diabetes mellitus gefunden wird (W e l l e r ; K a p l a n).

Die Abweichung im KH-Stoffwechsel bei Lebercirrhotikern wird auch in einem anderen Belastungsversuch durch Prednisolonverabreichung deutlich gemacht. Bei Fällen mit normalem Staub-Traugott-Versuch kommt es nach Prednisolongabe zu stärkeren Hypoglykämien. B i b e r g e i l spricht von einer "Sensibilisierung" der Traubenzuckerdoppelbelastung durch das Cortisolderivat.

Gegenüber den schon seit langer Zeit bekannten und gut begünsteten Wirkungen des Cortisols und seiner Derivate auf den KH-Stoffwechsel sind die Kenntnisse über den Effekt des Testosteron und der sogenannten anabolen Steroide gering. Da es sich bei den neuartigen anabolen Steroiden um chemisch unterschiedliche Substanzen handelt, sei ein kurzer Überblick der Beurteilung unserer Ergebnisse vorausgestellt.

Am M. levator ani kastrierter männlicher Ratten wurde

unter Behandlung mit Testosteron -17 β - propionat bereits nach 24 - 72 Stunden eine starke Zunahme des Glykogengehaltes gemessen. Nach einigen Tagen sank der Glykogengehalt ab, d.h. etwa zu dem Zeitpunkt, an dem das androgenbedingte Wachstum des Muskels mit Zunahme des Proteingehaltes beginnt. M e y e r u. H e r s h b e r g e r, die diese Befunde erhielten, nehmen an, daß die Wirkung von Testosteron über einen primären Effekt auf energieliefernde Prozesse in der Muskulatur vermittelt, und daß die Proteinsynthese beschleunigt wird, wenn Extraenergie in Form von Glykogen verfügbar ist.

17 β - Äthyl - 19 - nor - androst - 4 - en-17 β -ol senkte bei Patienten ohne Diabetes mellitus den Nüchternblutzucker, nicht jedoch bei Diabetikern (U h r y u. C o h e n); es trat keine Verbesserung der Glykosetoleranz bei Diabetikern ein. A l y fand bei einzelnen Diabetikern unter 17 β - Methyl - 17 β - hydroxyandrosta - 1,4 - dien - 3 - on einen Abfall des Nüchternblutzuckers und einen Rückgang der Glykosurie. A l y bezieht diese Wirkung des anabolen Steroid auf eine Hemmung des Hypophysenvorderlappens.

Nach Vorbehandlung mit 4 - Chlor - 17 β - hydroxy - androst - 4 - en - 3 - on - 17 β - acetat verlief die Blutzuckerkurve nach Glukosegabe flacher, und auch bei Doppelbelastung mit Insulin und Traubenzucker kam es zu einem ge-

genüber den Kontrollen geringeren Anstieg des Blutzuckers (G l o r i o s o). Als Ursache der Veränderungen wird eine Steigerung der Insulinwirkung im Gewebe durch das anabole Steroid vermutet.

Der nach Glukagon beim Menschen auftretende Blutzuckeranstieg konnte durch mehrere anabole Steroide verhindert, bzw. stark herabgesetzt werden (W e i s e n f e l d ; W e i s s e n f e l d u. G o l d n e r). In eingehenderen Untersuchungen fanden L a n d o n u. Mitarb. nach Gaben von Dianabol[®] bei der Mehrzahl nichtdiabetischer und lebergesunder Fälle eine Senkung des Nüchternblutzuckers und einen geringeren Anstieg des Blutzuckers nach oraler und intravenöser Glukosegabe. Der Effekt war abhängig von der Dosis des anabolen Steroids; als Ursache der Wirkung wird eine Beeinflussung der Leberfunktion angesehen.

Inwieweit der Ausfall des Rastinontestes durch anabole Steroide beeinflusst wird, wurde bisher nicht untersucht. Nach kurzfristiger Verabreichung mittlerer Dosen des anabolen Steroids Methenolonazetat tritt bei gesunden Probanden gegenüber unbehandelten Personen keine Veränderung der Blutzuckerkurve ein; in der 30. Minute nach Rastinongabe wird der tiefste Blutzuckerwert erreicht; die Höhe des Abfalls stimmt fast überein. Im Wiederanstieg nähert sich

der Blutzucker in der 120. Minute bis auf 17,6 % der Ausgangswert; bei nicht behandelten Fällen beträgt die Differenz 17 %.

Bei Patienten mit einer Lebererkrankung ist nach Verabreichung der anabolen Substanz der Abfall des Blutzuckers weniger stark (26,1 %) als bei untraktierten Leberkranken (51,1 %); in der Wiederansteigephase nähert sich der Blutzucker bis auf 10 % dem Ausgangswert, während er bei Fällen ohne Behandlung um 20,6 % zurückbleibt.

Wodurch diese Differenzen hervorgerufen sind, kann nicht beantwortet werden, da insbesondere bisher Unterlagen darüber fehlen, welchen Einfluß die anabole Substanz Methenolon auf den Glykogensgehalt der gesunden und kranken Leber hat. Festzustellen verbleibt zuerst einmal nur, daß die kurzfristige Verabreichung mittlerer Dosen Methenolon bei lebergesunden Probanden den Verlauf des Rastinontestes nicht verändert; die Nüchternblutzuckerwerte lagen in einem Bereich, der auch bei den übrigen Fällen gefunden wurde.

Wie in der Einleitung gesagt, werden mit dem Blutzuckerbestimmungsverfahren nach Wagedorn-Jensen nicht nur die "wahre" Glukose, sondern zugleich zahlreiche reduzierende Substanzen wie Fruktose, Mannose, Maltose, Pentosen, Glutathion, Kreatin, Kreatinin, Ascorbinsäure, Aminosäuren,

Es liegt es, daß der Blutzucker schneller ansteigt. Die Veränderung im Ausfall des Rastinontestes wird deutlicher, wenn Prednisolon bei Fällen mit Lebercirrhos über längere Zeit und in höheren Dosen verabreicht wird.

Die im gleichen Zeitabstand erzielte Blutzuckerkurve bekommt einen flacheren Verlauf; sie nähert sich derjenigen, die bei Patienten mit latenter Diabetes mellitus gefunden wird. (W e i b e r ; an K e p p e h a n d l m a n n f a n)

Die Abweichung im KH-Stoffwechsel bei Lebercirrhosatikern wird auch in einem anderen Belastungsversuch durch Prednisolonverabreichung deutlich gemacht. Bei Fällen mit normalem Staub-Traugott-Versuch kommt es nach Prednisolongabe zu stärkeren Hypoglykämien. In diesen Fällen spricht von einer "Sensibilisierung" der Traubenzuckerdoppelbelastung durch das Cortisolderivat. Gegenüber den schon seit langer Zeit bekannten und gut begründeten Wirkungen des Cortisols und seiner Derivate auf den KH-Stoffwechsel sind die Kenntnisse über den Effekt des Testosteron und der sogenannten anabolen Steroide gering. Da es sich bei den neuartigen anabolen Steroiden um chemisch unterschiedliche Substanzen handelt, sei ein kurzer Überblick der Beurteilung unserer Ergebnisse vorausgesetzt. Es nach Prednisolon- bzw. Methenolonverabreichung. Am Kielevator (an kasinierter männlicher Ratten) wurde

zuckerwerte hervorrufen. Wie die als Durchschnittszahlen angezeigten Ergebnisse nachweisen, kann sowohl durch Rastinon wie auch durch Prednisolon und Methenolon als Folge einer Änderung der Restreduktion eine unterschiedliche Differenz geschaffen werden.

Zusammenfassung

Der "Rastinontest" dient im allgemeinen zur Aufdeckung eines latenten Diabetes mellitus. Durch die spezielle Wirkung des Tolbutamid wird die aktuelle Funktionskapazität der Beta-Zellen des Inselorgans getestet. Außer dem Effekt an den insulinproduzierenden Zellen haben die Sulfonylharnstoffe nach neueren Untersuchungen eine direkte Wirkung auf den Zuckerstoffwechsel der Leber; es wurde eine Hemmung der Glukoseabgabe der Leber nach Tolbutamidgaben nachgewiesen. Unter dem Aspekt dieser Wirkungseigenschaften wurde der Frage nachgegangen, inwieweit akute und chronische Leberparenchymerkrankungen den Ausfall des Rastinontestes verändern, und welchen zusätzlichen Einfluß eine kurzfristige Verabreichung von Prednisolon und Methenolon (anaboles Steroid) nimmt.

In Übereinstimmung mit anderen Untersuchern konnte nachgewiesen werden, daß bei Patienten mit einem floriden, akuten und chronischen Leberparenchymprozess gegenüber gesunden Probanden nach 1 g Rastinon i.v. die Höhe des Blutzuckerabfalles zwar annähernd gleich ist, der stärkste Abfall jedoch nicht nach 30 Minuten, sondern erst 60 Minuten nach Versuchsbeginn erfolgt. Darüberhinaus verläuft der Wiederanstieg zum 2-Stunden-Endwert beim Leberkranken verzögert, eine Abweichung, die nach 2 g Tolbutamid noch deutlicher

... (s. u. t z f e l d t und Mitarb.), und
... (s. u. t z f e l d t und Mitarb.) Glykogenolyse bei herabgesetztem
Leber-Glykogengehalt zu erklären ist.

Nach kurzfristiger Prednisolonverabreichung in Tages-
dosen von 20 mg erfolgt beim Leberkranken im Rastinontest
... geringerer Abfall des Blutzuckers und eine stärkere
... Anreicherung des 2-Stunden-Endwertes an den Ausgangswert
als bei unbehandelten Probanden. Diese Veränderung dürfte
eine Folge der bekannten Wirkung des Cortisolderivates sein:
Cortisol vermindert die Empfindlichkeit gegenüber Insulin
und führt zu einer vermehrten Glykogenanreicherung in der
Leber (s. b. L a b h a r t). Einen etwa gleichen Effekt
auf den Verlauf der Blutzuckerkurve hat die kurzfristige
Verabreichung des anabolen Steroids Methenolon. Auch nach
Methenolon wird die Blutzuckerkurve bei Leberkranken fla-
cher. Es ist bisher nicht möglich, genügende Auskunft über
diese Wirkungsqualität zu geben.

Bei einem neben diesen Untersuchungen durchgeführten
Vergleich zwischen dem Hagedorn-Jensen-Blutzuckerbestim-
mungsverfahren und der enzymatischen Methode zeigt sich,
daß die durch die "Restreduktion" hervorgerufene Differenz
zwischen den Blutzuckerwerten nach Rastinonverabreichung
kleiner wird, während sie sich nach vorausgehender Pred-
nisolon- und Anabolicumgaben vergrößert. Das Größerwerden
der Differenz nach Steroidverabreichung könnte auf einer

Literaturverzeichnis

1. A. . . .: Med. Welt 2468 u. 2513 (1961)
2. Anderson, G.E., A.J. Perfitto, Ch. M. Termine,
R.R. Monaco: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 92, 340 (1956)
3. Anderson, J., G.E. Cahill jr., A.R. Hastings:
Metabolism 5, 774 (1956)
4. Beringer, A.: Wiener Zschr. f. innere Med. 5, 42 (1961)
5. Bibergeil, H.: Dtsch. Zschr. f. Verdauungs- u. Stoff-
wechselkrankheiten 22, 193 (1962)
6. Boller, R., K. Übrack: Klin. Wschr. 11, 671 (1932)
7. Boudouin, A.: La glycémie expérimentale, Paris 1909
8. Brühl, W.: Zschr. klin. Med. 135, 1 (1939)
9. Bürger, W., H. Kramer: Zschr. exp. Med. 67, 441 (1929)
10. Creutzfeldt, W., W. Sutterle: Dtsch. Med. Wschr. 87,
1574 (1957)
11. Creutzfeldt, W., K. Wille, H. Kaup: Dtsch. Med. Wschr.
43, 2189 - 2195 (1962)
12. Danowski, T.S., H.K. Gillespie, E.B. Fergus, A.J. Punter-
ri: Yale J. biol. Med. 29, 361 (1957)
13. Ditschuneit, H. et al.: Verhandlung der deutschen Gesell-
schaft für innere Medizin, 67. Kongreß 1961
14. Ditschuneit, H. et al.: Klin. Wschr. 39, 71 - 76 (1961)
15. Ditschuneit, H. et al. zitiert nach E.F. Pfeiffer:
4. Diabetes congress Genf (1961)
16. De Duve, C.: Lancet 2, 99 (1953)
17. Franke, H., J. Fuchs: Dtsch. med. Wschr. 80, 1449 (1955)
18. Frey, U.R.Th.: Helvetia med. Acta 21, 1 (1954)
19. Germer, G.: Münch. Med. Wschr. 104, 648 (1962)

20. Glorioso, R.: Gazz. med. sicil. 3, 315 (1958)
21. Gusek, W., B. Kracht: 7. Symposion der deutschen Gesellschaft für Endocrinologie 109 - 118 (1961)
22. Hasselblatt, A., J. Schmieta: Klin. Wschr. 39, 910 (1961)
23. van Itallie, T.B., L.B.A. Bently: J. clin. Invest. 34, 1730 - 1757 (1955)
24. Janbon, M., J. Chaptal, A. Vedel, J.D. Schaap: Soc. Sci. med. biol. Montpellier, 222, 441 (1942)
25. Kalk, H.: Dtsch. med. Wschr. 84, 1898 (1959)
26. Kaplan, N.M.: Arch. Int. Med. 107, 212 (1961)
27. Kaup, K.: Inaug.-Diss. Freiburg (1958)
28. Labhart, A.: Klinik d. inneren Sekretion, Springer 1957
29. Landon, J., V. Winn, J.N.C. Cooke, A. Kennedy: Metabolism. 11, 501 (1962)
30. Leevy, C.M., J.L. Fineberg, Th. White, A.M. Grossi: Amer. J. med. Sci. 223, 88 (1952)
31. Linke, A.: Klin. Wschr. 31, 876 - 877 (1959)
32. Lohmann, D.: Hoppe Seylers Zschr. 305, 132 (1956)
33. Loubatière, A., L. Goldstein, J. Metrapolitanski, J.D. Schaap: Comm. XLIII congr. Med. aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française Montpellier (1942)
34. Loubatière, A.: Compt. rend. Soc. Biol., Paris 138, 766 (1946)
35. Madison, L.L., R.H. Unger: J. clin. Invest. 37, 627 - 681 (1957)
36. Madison, L.L., R.H. Unger: Diabetes, 7, 455 (1958)
37. Maske, H.: 7. Symposion der deutschen Gesellschaft für Endocrinologie 158 (1961)
38. Mendel, B., P.L. Hoagland: Lancet II. 16, (1950)
39. Meyer, K., L.G. Hershberger: Endocrinology 60, 397 (1957)

40. Mirsky, A.J., G. Perisutti, S. Gittelsohn: Ann. N.Y. Acad. Sci. 71, 103 (1953)
41. Moyer, J., C. Womack: Arch. intern. Med. 62, 765 (1938)
42. Naunyn, B.: Der Diabetes mellitus, 2. Aufl. Wien (1906)
43. Otto, J.G.: Pflügers Arch. 35, 474 (1885)
44. Pfeiffer, E.F., H. Steigerwald, W. Sandritter, A. Bänder, U. Becker, K. Retienne: Dtsch. Med. Wschr. 82, 1568 - 1574 (1957)
45. Pfeiffer, E.F.: Acta Endocrinologica congress 16, (1958)
46. Pfeiffer, E.F.: 6. Symposion der deutschen Gesellschaft für Endokrinologie 265 - 273 (1959)
47. Pfeiffer, E.F.: Klin. Wschr. 39, 71 - 76 (1961)
48. Purnell, R., Y. Arai, E. Pratt, C. Hlad, H. Elrick: Metabolism. 5, 778 (1956)
49. Rankin, T.J., R.L. Jenson, M. Delp: Gastroenterology 25, 540 (1953)
50. Renold, A.E.: J. Biol. Chem. 213, 135 (1955)
51. Root, M.A.: Diabetes 6, 12 (1957)
52. Ruiz et al. zitiert nach H. Haller und S.E. Strau-zenberg: Perorale Diabetestherapie, Georg Thieme Leipzig (1959)
53. Sachsse, B.: Ärztl. Mitt. 59, 829 (1962)
54. Sandritter, W., U. Becker, D. Müller, E.F. Pfeiffer: Endokrinologie 37 (1959)
55. Schaffer, P.A., A.F. Hartmann: J. biol. Chem. 44, 349 (1921)
56. Schulz, W.: Inaugural-Dissertation, Gießen, 1963
57. Shelly, T.F., T.F. Frawley, E.J. Margulies: Metabolism. 10, 275 (1961)
58. Soskin, S.: J. clin. Endocrinology 4, 75 (1944)
59. Stepp, W.: Erg. Phys. XX 108 (1922)
60. Stuhlfauth, K., H. Mehnert, G. Schäfer, G. Kaliampetsos: Klin. Wschr. 38, 825 (1960)

61. Uhry, P., A. Cohen: Sem. Hôp. (Paris) 38, 135 (1962)
62. Unger, R.H., L.L. Madison: J. clin. Invest. 37, 627-631 (1958)
63. Waife, S.O., L.O. Brenner, C.M. Thompson: Gastroenterology 17, 236 (1951)
64. Weisenfeld, S.: Proc. Soc. Exper. biol. (N.Y.) 97, 764 (1958)
65. Weissenfeld, S., M.G. Goldner: J. clin. Endocrinology 20, 700 (1960)
66. Weller, O.: unveröffentlicht
67. Wille, K.: Inaug.-Diss. Freiburg (1961)

Anhang

Tab. 3: Spontane Blutzuckerschwankung bei 8 gesunden Versuchspersonen

NBZ	v_k	v_k^2	$10'$	v_k	v_k^2	$20'$	v_k	v_k^2	$30'$	v_k	v_k^2
1. 89	-9	81	85	-16	256	85	-14	196	72	-23	529
2. 129	+31	961	136	+35	1225	133	+34	1156	133	+38	1444
3. 72	-26	676	77	-24	576	65	-34	1156	70	-25	625
4. 96	-2	4	95	-6	36	110	+11	121	105	+10	100
5. 78	-20	400	86	-15	225	95	-4	16	86	-9	81
6. 88	-10	100	89	-12	144	86	-13	169	86	-9	81
7. 144	+46	2116	135	+34	1156	128	+29	841	118	+23	529
8. 87	-11	121	105	+4	16	94	-5	25	90	-5	25
Mit. 98 wert x		4459 +8,92	101 +8,05		3634 +8,05	99 +8,1		3680 +8,1	95 +7,81		3414 +7,81
			60'	v_k	v_k^2	90'	v_k	v_k^2	120'	v_k	v_k^2
			87	-2	4	87	-4	16	81	+3	9
			110	+21	441	111	+20	400	60	-18	324
			56	-33	1089	60	-31	961	77	-1	1
			89	+0	0	88	-3	9	96	+18	324
			86	-3	9	91	+0	0			
			84	-5	25	79	-12	144			
			116	+27	729	128	+37	1369			
			87	-2	4	82	-9	81			
			89		2281	91		2980	78		658
Mit. wert x			+6,30		+6,38	+7,3		+7,3	+7,4		+7,4

Tab. 4: Spontane Blutzuckerschwankungen bei 9 Leberkranken

	NBZ	v_k	v_k^2	10'	v_k	v_k^2	20'	v_k	v_k^2	30'	v_k	v_k^2
1.	79	-25	625	88	-17	289	83	-12	144	86	-9	81
2.	109	+5	25	103	-2	4	95	+0	+0	95	+0	+0
3.	93	-11	121	91	-14	196	86	-9	81	94	-1	1
4.	157	+53	2809	149	+44	1936	162	+67	4489	159	+64	4096
5.	83	-21	441	83	-22	484	80	-15	225	82	-13	169
6.	124	+20	400	116	+11	121	107	+12	144	99	+4	16
7.	75	-29	841	95	-10	100	90	-5	25	87	-8	64
8.	79	-25	625	87	-18	324	83	-12	144	79	-16	196
9.	141	+37	1369	136	+31	961	145	+50	2500	131	+36	1296
Mit. wert	104		8256	105		4415	95		7752	95		5919
x	+3,39		+3,39	+7,84		+7,84	+10,4		+10,4	+9,08		+9,08

Fortsetzung Tab. 4

	60'	v_k	v_k^2	90'	v_k	v_k^2	120'	v_k	v_k^2
1.	81	- 9	81	90	- 8	64	83	- 4	16
2.	93	+ 3	9	86	-12	144	87	+ 0	0
3.	94	+ 4	16	92	- 6	36	92	+ 5	25
4.	142	+52	2704	133	+35	1225	89	+ 2	4
5.	91	+ 1	1	87	-11	121	83	- 4	16
6.	96	+ 6	36	92	- 6	36	87	+ 0	0
7.	90	+ 0	+ 0	85	-13	169			
8.	79	-11	121	83	-15	225			
9.	136	+46	2116	137	+39	1521			
Mit. wert x	90 +9,08		5084 +8,39	98 +7,04		3551 +7,04	87 +1,45		61 +1,45

Tab. 5: Rastinontest bei 12 Gesunden

	NBZ	v_k	v_k^2	10'	v_k	v_k^2	20'	v_k	v_k^2	30'	v_k	v_k^2
1.	101	+ 1	1	92	+ 0	0	67	- 4	16	58	-12	144
2.	84	-16	256	75	-16	256	60	-11	121	53	-17	289
3.	92	- 8	64	72	-20	400	51	-20	400	40	-26	676
4.	93	- 7	49	96	+ 4	16	85	+14	196	76	+10	100
5.	105	+ 5	25	103	+11	121	92	+21	441	90	+24	576
6.	129	+29	841	140	+48	2304	133	+62	3844	116	+50	2500
7.	81	-19	361	83	- 9	81	56	-15	225	51	-15	225
8.	99	- 1	1	88	- 4	16	67	- 4	16	54	-12	144
9.	90	-10	100	80	-12	144	73	+ 2	4	64	- 2	4
10.	92	- 8	64	87	- 5	25	51	-20	400	65	- 1	1
11.	121	+21	441	108	+16	256	75	+ 4	16	73	+ 7	49
12.	103	+ 3	9	85	- 7	49	69	- 2	4	51	-15	225
Mit. wert x	100 +4,1		2212 +4,1	92 +5,27		3667 +5,27	71 +6,5		5683 +6,5	66 +6,11		4933 +6,11

Portbeizung Tab. 1

	v_k	v_k'	v_k''	v_k'''	$v_k^{(4)}$	$v_k^{(5)}$	$v_k^{(6)}$	$v_k^{(7)}$	$v_k^{(8)}$
1.	00	+1	1	14	-2	4	00	-2	4
2.	02	-0	36	74	+2	4	02	10	0
3.	33	-26	1025	57	-16	324	31	-1	1
4.	04	-4	10	10	-11	121	89	+3	9
5.	00	+11	144	01	+5	25	79	-3	9
6.	112	+44	1936	92	+22	484	76	-6	36
7.	00	+2	4	14	-2	4	03	+1	1
8.	13	+0	0	02	-4	16			
9.	10	-8	64	02	+6	36			
10.	00	+1	1	31	+5	25			
11.	57	-11	121	78	+2	4			
12.	5	+0	49	06	+9	81			
Mit. wert	68		4297	76		1128	82		60
z	+5,7		+5,7	+2,93		+2,93	+1,19		+1,19

Tab. 9: Rastinonost bei 12 Leberkranken

	NBZ	v_k	v_k^2	10^4	v_k	v_k^2	20^4	v_k	v_k^2	30^4	v_k	v_k^2
1.	96	+ 4	16	147	+59	3481	74	- 4	16	73	+ 9	81
2.	81	-11	121	86	- 2	4	94	+16	256	85	+21	421
3.	74	-18	324	81	- 7	49	87	+ 9	81	69	+ 5	25
4.	101	+ 9	81	83	- 5	25	73	- 5	25	58	- 6	36
5.	96	+ 4	16	97	+ 5	25	53	-25	625	56	- 8	64
6.	153	+61	3721	89	+ 1	1	71	- 7	49	64	+ 0	0
7.	83	- 9	81	83	- 5	25	74	- 4	16	71	+ 7	49
8.	76	-16	256	62	-26	676	92	+14	196	79	+15	225
9.	96	+ 4	16	92	+ 4	16	60	-18	324	51	+ 7	49
10.	88	- 4	16	90	+ 2	4	72	- 6	36	67	+ 3	9
11.	101	+ 9	81	103	-15	225	78	+ 0	0	59	- 5	25
12.	78	-14	196	77	-11	121	139	+61	3721	137	+73	5329
Mit. wert x	92 +5,8	5409 +5,8	5668 +6	88 +6	5668 +6	78 +6,22	6021 +6,22	64 +6,46	6533 +6,46			

Fortsetzung Tab. 6

	60'	v_k	v_k^2	90'	v_k	v_k^2	120'	v_k	v_k^2
1.	42	-19	361	31	-39	1521	56	-23	529
2.	78	+15	225	71	+1	1	89	+16	256
3.	58	-5	25	69	-1	1	65	-8	64
4.	49	-14	196	73	+3	9	74	+1	1
5.	63	+0	0	76	+6	36	67	-6	36
6.	58	-5	25	65	-5	25	107	+34	1156
7.	76	+13	169	92	+22	484	69	-4	16
8.	52	-11	121	65	-5	25	80	+7	49
9.	60	-3	9	69	-1	1	75	+2	4
10.	51	-12	144	65	-5	25	72	-1	1
11.	55	-8	64	89	+19	361	80	+7	49
12.	125	+62	3844	96	+26	676	38	-35	1225
Mit. wert x	63 +6,21	6004 +6,21	70 +4,75	3526 +4,75	73 +5	3388 +5			

Tab. 7: Spontane Blutzuckerschwankungen bei 3 Leberkranken nach vorheriger Prednisolontherapie

NBZ	v_k	v_k^2	10'	v_k	v_k^2	20'	v_k	v_k^2	30'	v_k	v_k^2
1. 72	-11	121	81	+ 6	36	74	-11	121	73	-16	256
2. 85	+ 2	4	90	+ 3	9	94	+ 9	81	102	+13	169
3. 92	+ 9	36	90	+ 3	9	92	+ 7	49	94	+ 5	25
Mit. wert x	83 +5,18	161 +5,18	87 +3		54 +3	85 +6,47		251 +6,47	89 +8,67		450 +8,67
			60'	v_k	v_k^2	90'	v_k	v_k^2	120'	v_k	v_k^2
			83	- 2	4	85	- 1	1	88	+ 0	+ 0
			92	+ 7	49	83	- 3	9	94	+ 6	36
			79	- 6	36	90	+ 4	16	81	- 7	49
Mit. wert x	85 +3,85	89 +3,85	86 +2,08		89 +3,85	86 +2,08		26 +2,08	88 +3,77		85 +3,77

Tab. 6: Rastinontest bei 6. Generation, 100 von jeder Produktionsmethode

MBZ	v_1	v_R^2	v_R	r^2	r	v_K	v_1^2	v_K	v_K^2
1.	119	900	42	0.29	0.10	+34	1156	110	12100
2.	113	576	35	0.26	0.13	39	1225	63	3969
3.	86	16	-20	0.04	0	-5	25	7	49
4.	92	49	-14	0.07	0.0	-16	256	12	144
5.	14	126	-22	0.04	0.0	-27	99	93	8649
6.	85	16	-9	0.06	0.3	-3	9	14	196
7.	90	121	-11	0.0	0	-11	121	54	2916
8.	5	100	-1	0	0	7	49	6	36

Int. wert x	2005 ± 0	12 ± 0,5	3140 ± 0,9	70 ± 0,95	3540 ± 7,95	9 ± 0,8	2243 ± 6,32
----------------	-------------	-------------	---------------	--------------	----------------	------------	----------------

Fortsetzung Tab. 8

	60'	v_k	v_k^2	90'	v_k	v_k^2	120'	v_k	v_k^2
1.	90	-24	576	96	-25	625	110	+35	1225
2.	88	+22	484	88	+17	289	73	- 2	4
3.	71	+ 5	25	69	+ 2	4	70	- 5	25
4.	64	- 2	4	67	- 4	16	49	-26	676
5.	59	- 7	49	70	- 1	1			
6.	53	-13	169	69	- 2	4			
7.	52	-14	196	63	- 8	64			
8.	56	-10	100	50	-21	441			
Mit. wert x	66 +5,19		1604 +5,19	71 +5,08		1444 +5,08	75 +1,27		1930 +1,27

Tab. 9: Rastinontest bei 8 Leberkranken nach vorheriger Prednisolontherapie

NBZ	v_k	v_k^2	10'	v_k	v_k^2	20'	v_k	v_k^2	30'	v_k	v_k^2	
1.	89	+ 4	16	102	+19	361	82	+12	144	76	+12	144
2.	87	+ 2	4	84	+ 1	1	68	- 2	4	59	- 5	25
3.	76	- 9	81	74	- 9	81	73	+ 3	9	55	- 9	81
4.	84	- 1	1	78	- 5	25	57	-13	169	48	-16	256
5.	74	-11	121	75	- 8	64	62	- 8	64	67	+ 3	9
6.	76	- 9	81	74	- 9	81	54	-16	256	49	-15	225
7.	103	+18	324	89	+ 6	36	80	+10	100	76	+12	144
8.	91	+ 6	36	89	+ 6	36	84	+14	196	80	+16	256
Mit. wert x	85 $\pm 3,44$	664 $\pm 3,44$	83 $\pm 3,52$	685 $\pm 3,52$	70 $\pm 4,12$	942 $\pm 4,12$	64 $\pm 4,47$	1140 $\pm 4,47$				

Fortsetzung Tab. 9

	60'	v_k	v_k^2	90'	v_k	v_k^2	120'	v_k	v_k^2
1.	60	± 0	0	58	-13	169	62	-16	256
2.	73	+13	169	77	+6	36	80	+2	4
3.	60	± 0	0	73	+2	4	73	-5	25
4.	46	-14	196	57	-14	196	60	-18	324
5.	62	+2	4	65	-6	36	76	-2	4
6.	56	-4	16	74	+3	9	98	+20	400
7.	60	± 0	0	95	+24	576	96	+18	324
8.	66	+6	36	75	+4	16			
Mit. 60 wert $\pm 2,74$ x			421 $\pm 2,74$	71 $\pm 4,32$		1042 $\pm 4,32$	78 $\pm 5,63$		1337 $\pm 5,63$

Fortsetzung Tab. 10

	60'	v_k	v_k^2	90'	v_k	v_k^2	120'	v_k	v_k^2
1.	51	-14	169	60	-10	100	71	-6	36
2.	46	-19	361	58	-12	144	76	-1	1
3.	73	+8	64	73	+3	9	67	-10	100
4.	49	-16	196	64	-6	36	84	+4	16
5.	80	+15	225	80	+10	100	89	+12	144
6.	69	+4	16	69	-1	1			
7.	78	+13	169	81	+11	121			
8.	81	+16	196	85	+15	225			
Mit. wert x	65 +3,93		1377 +3,93	70 +3,34		800 +3,34	77 +3,85		297 +3,85

Tab. 11: Rastinontest bei 6 Leberkranken nach vorheriger Primoboluntherapie

	NBZ	v_k	v_k^2	10'	v_k	v_k^2	20'	v_k	v_k^2	30'	v_k	v_k^2
1.	122	+25	625	127	+31	961	120	+31	961	118	+44	1936
2.	76	-21	441	69	-27	729	67	-22	484	56	-18	324
3.	105	+8	64	94	-2	4	80	-9	81	62	-12	144
4.	92	-5	25	98	+2	4	92	+3	9	76	+2	4
5.	101	+4	16	95	-1	1	77	-12	144	58	-16	196
6.	82	-15	225	73	-13	324	73	-11	121	67	-7	49
7.	107	+10	100	112	+16	256	85	+4	16	76	+2	4
8.	96	-1	1	101	+5	25	94	+5	25	78	+4	16
Mit. wert x	97 +5,16	1497 +5,16	2304 +6,42	96 +6,42		2304 +6,42	89 +5,74		1841 +5,74	74 +6,91		2673 +6,91

Fortsetzung Tab. 11:

	60'	v_k	v_k^2	90'	v_k	v_k^2	120'	v_k	v_k^2
1.	95	+23	529	95	+12	144	101	+14	196
2.	44	-28	784	60	-23	529	64	-23	529
3.	60	-12	144	85	+2	4	85	-2	4
4.	85	+13	169	90	+7	49	90	+3	9
5.	83	+11	121	85	+2	4	90	+3	9
6.	62	-10	100	65	-18	324	80	-7	49
7.	61	-11	121	90	+7	49	96	+9	81
8.	89	+17	289	92	+9	81	94	+7	49
Mit. wert x	72		2257	83		1184	87		918
	$\pm 6,36$		$\pm 6,36$	$\pm 4,61$		$\pm 4,61$	$\pm 4,04$		$\pm 4,04$

Herrn Privatdozent Dr. med. O. Weller
danke ich für die Überlassung des Themas.

Lebenslauf

Am 20. April 1937 wurde ich als Sohn des Prokuristen Fritz Cornelius und seiner Ehefrau Erna geb. Selzer in Gießen geboren. Nach dem Besuch der Volksschule trat ich im Herbst 1947 in die Sexta des Alten Realgymnasiums ein. Ostern 1957 wechselte ich die Schule und bestand am 19. März 1958 im Landschulheim Cappel die Reifeprüfung.

Im Sommersemester 1958 begann ich dann an der Justus Liebig-Universität Gießen mit dem Medizinstudium. Nach zwei Semestern bestand ich das Vorphysikum und nach weiteren drei Semestern im Oktober 1960 das Physikum. Auch die klinischen Semester studierte ich in Gießen und legte am 15. Februar 1964 das Staatsexamen ab.

Als Medizinalassistent verbrachte ich acht Monate auf der internen Abteilung des Evangelischen Stiftes St. Martin in Koblenz, und seit dem 1.12.1964 bin ich auf der chirurgischen Abteilung des Stadtkrankenhauses in Wetzlar tätig.

FOTO-DRUCK

H. Gahmig · Graph. Anstalt · 63 Gießen · Klinikstraße 21 · Telefon 78546

FOTO-DRUCK

H. Gahmig • Graph. Anstalt • 63 Gießen • Klinikstraße 21 • Telefon 78546